



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :
Ludovik Noël-Duchesneau

le vendredi 19 décembre 2014

Titre :

Phosphines de type Buchwald incorporant des unités bétaines de
pyrimidinium : synthèse et applications

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED SDM : Chimie moléculaire - CO 046

Unité de recherche :

Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS

Directeur(s) de Thèse :

Dr. Vincent César et Dr. Agnès Labande

Jury :

Rapporteur : Dr. Jean-Baptiste Sortais, Université de Rennes 1, Rennes

Rapporteur : Dr. Patrick Toullec, Chimie ParisTech - ENSCP, Paris

Examineur : Dr. Angela Marinetti, ICSN, Gif-sur-Yvette

Examineur : Dr. Eric Manoury, LCC, Toulouse

Examineur : Pr. Montserrat Gómez Simón, Université Toulouse 3 Paul Sabatier, Toulouse

Directeur de thèse : Dr. Vincent César, LCC, Toulouse

Invité : Dr. Agnès Labande, LCC, Toulouse

A Illona, Camille et toute ma famille,

Remerciements

Le travail présenté dans ce manuscrit a été réalisé au Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS à Toulouse dirigé jusqu'en 2013 par Monsieur Denis Neibecker puis par Monsieur Azzedine Bousseksou. Je les remercie de m'avoir accueillie au sein de leur unité.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux Dr. Guy Lavigne, Dr. Noël Lugan et au Pr. Rinaldo Poli pour m'avoir accueillie dans les équipes « Ingénierie moléculaire des pré-catalyseurs » et « Ligands, architectures complexes et catalyse ».

Je souhaite remercier mesdames le Pr. Montserrat Gómez, Dr. Angela Marinetti et messieurs les Drs. Jean-Baptiste Sortais, Patrick Toullec et Eric Manoury d'avoir accepté de juger mon travail.

Je veux également exprimer toute ma reconnaissance à mes directeurs de thèse les Drs. Vincent César et Agnès Labande pour m'avoir encadré avec gentillesse, patience et bonne humeur au cours de ces trois ans de travail. Leurs aides, leurs enseignements et en particulier leur optimisme ont été une aide précieuse à l'accomplissement de ce projet. Je n'aurais pas pu espérer avoir meilleurs directeurs de thèses.

Mes remerciements vont également aux Drs. Karinne Miqueu et Stéphane Labat de l'université de Pau et des pays de l'Adour, et aux Drs. Yannick Coppel et Christian Bijani du service de RMN du LCC pour nous avoir assistés par leurs expertises dans la bonne réalisation de ce travail. Je veux remercier de nouveau le Dr. Noël Lugan pour les analyses de diffraction des rayons X et leurs interprétations qui ont été indispensables à la bonne compréhension de nos systèmes.

Merci à mes collègues de paillasse le Dr. Stéphanie Bastin et Cécile Barthes pour leurs conseils, la bonne ambiance et bien sûr pour avoir supporté mon petit côté désordonné voire franchement « bordélique ».

Et bien sûr je n'oublie pas l'ensemble des membres des équipes A et G Dmitry Valyaev, Jean-Claude Daran, Florence Gayet, Pascal Guillo, Sandrine Vincendeau et mes anciens profs de l'IUT Catherine Audin, Eric Deydier et Dominique Agustin pour leurs précieux conseils ainsi que Régis Laurent de l'équipe M pour son merveilleux micro-onde.

J'exprime toute ma gratitude aux services administratifs et scientifiques du LCC et en particulier le Dr. Alix Saquet et Alain Moreau du service d'électrochimie ainsi qu'à Martine Morin toujours de bonne humeur même si elle ne pardonne plus.

J'ai également une pensée pour tout mes compagnons d'infortune Dr. Rémy (Xray man), Dr. Luuuuuuca, Dr. Pauline dit la bretonne, Dr. Muh-Mei (taiwan girl), Dr. Aurélien (super chicon), Dr. Aurélie (déjà maman), Dr. Andrès, Dr. Hélène, Dr. Nuria, Dr. Asmae, Dr. Katya, futur Dr. Tugce, futur Dr. Yin (flash chromatography guy), Mirko (spaetzle mann), Jérémy (chicon bis), Si (madame Chen), Audric, Weili et tous ceux que je pourrais avoir oublié...

At last but not least merci à ma famille et à Illona pour son soutien et sa patience durant ces trois dernières années.

-Tables des matières-

Chapitre 1	Introduction bibliographique	1
Chapitre 2	Phosphines de type 2-LudoPhos : synthèses, caractérisations, chimie organométallique et applications en catalyse	37
Chapitre 3	Interaction métal-hétérocycle dans les complexes de 2-LudoPhos	67
Chapitre 4	Phosphines de type 5-LudoPhos : synthèse et chimie coordination	99
Conclusion générale		117
Chapitre 5	Partie expérimentale	121

Liste des abréviations

AIM	A toms I n M olecules
ATR	A ttenuated T otal R eflection
CH₂Cl₂	dichlorométhane
CPG	C hromatographie en P hase G azeuse
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	N,N'-dicyclohexylcarbodiimide
DCI	désorption sous ionisation chimique
DFT	T héorie de la F onctionnelle de la D ensité
DIC	N,N'-diisopropylcarbodiimide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyethane
DMF	N,N'-diméthylformamide
DRX	D iffraction des R ayons X
e.e.	excès énantiomérique
ESI	ionisation par électronébulisation
Et₂O	éther diéthylique
Et₃N	triéthylamine
EXSY	E xchange S pectroscopY
HMDS	hexaméthylidisilazane
HOMO	H ighest O ccupied M olecular O rbital
IMes	1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)-2 <i>H</i> -imidazol-2-ylidène
<i>i</i>PrMgCl·LiCl	complexe de chlorure de lithium et de chlorure d'isopropylmagnésium
<i>i</i>Pr₂PCl	chlorodiisopropylphosphine
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LUMO	L owest U noccupied M olecular O rbital
MeI	iodure de méthyle
MeOTf	triflate de méthyle
Mp	point de fusion
NBO	N atural B ond O rbital
<i>n</i>BuLi	<i>n</i> -butyllithium
NHC	C arbènes N - H étérocyclique
OAc	acétate
PCy₃	tricyclohexylphosphine
Ph₂PCl	chlorodiphénylphosphine
RMN	R ésonance M agnétique N ucléaire
ROESY	R otating-frame nuclear O verhauser E ffect C orrelation S pectroscopY
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
<i>t</i>BuLi	<i>t</i> -butyllithium
<i>t</i>Bu₂PCl	chlorodi(<i>tert</i> -butyl)phosphine
THF	tétrahydrofurane
tht	tétrahydrothiophène
TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
	déplacement chimique

-Chapitre 1-

I. Introduction.....	3
II. Les ligands phosphorés	4
1. Propriétés électroniques	6
a) Paramètre électronique de Tolman (TEP)	6
b) Donation : pKa et RMN du phosphore.....	7
2. Propriétés stériques.....	8
a) Angle de Tolman	8
b) Angle de morsure.....	9
III. Les ligands phosphorés chiraux.....	10
1. Les ligands phosphorés chiraux monodentes et bidentes	10
2. Chiralité des phosphines monodentes	14
a) Chiralité centrale	14
b) Phosphines à chiralité planaire.....	17
c) Phosphines à chiralité axiale	18
IV. Les phosphines de type Buchwald	21
1. Définition générale des phosphines de type Buchwald	21
2. Applications des phosphines de type Buchwald en catalyse homogène	22
3. Propriétés des phosphines de type Buchwald.....	25
4. Modification des phosphines de type Buchwald	26
a) Introduction d'éléments de chiralité	26
b) Introduction de nouvelles fonctionnalités	31
V. Présentation des phosphines étudiées	34

Chapitre 1 : Introduction Bibliographique

I. Introduction

Les réactions catalysées sont devenues indispensables en synthèse organique et à l'industrie chimique. En effet les catalyseurs, par leurs capacités à activer des substrats peu ou pas réactifs ainsi qu'à orienter la sélectivité des réactions, permettent aux chimistes de synthèse d'accroître la variété des transformations chimiques accessibles. Parmi les différents types de catalyses (organique, acido-basique, enzymatique ...), la catalyse à l'aide des métaux de transition revêt un caractère de premier plan puisqu'elle permet, par exemple, l'activation de liaisons peu réactives (H-H, C-O, C-N,...) ou de petites molécules industriellement et/ou environnementalement très importantes (H_2 , CO_2 , CO, N_2 ,...). De plus, les catalyseurs métalliques associés sont généralement très actifs et sélectifs pour un large panel de substrats.¹ Grâce à toutes ces caractéristiques bénéfiques, le développement de nouveaux catalyseurs organométalliques prend alors tout son sens dans le cadre d'une croissance verte. L'importance de ce domaine a d'ailleurs été illustrée par l'attribution de quatre prix Nobel de Chimie ces dernières années. Le premier a été décerné en 2001 à W. S. Knowles, K. B. Sharpless et R. Noyori pour leur apport en hydrogénation et oxydation catalytiques asymétriques,² en 2005 à Y. Chauvin, R. Grubbs et R. R. Schrock pour leurs travaux en métathèse des oléfines,³ puis en 2007 à Gerhard Ertl pour l'étude des processus chimiques sur les surfaces solides,⁴ et enfin en 2010 à R. Heck, E.-I. Negishi et A. Suzuki pour la découverte des couplages croisés au palladium.⁵

La conception de nouveaux ligands occupe une place essentielle dans le développement de la catalyse par les métaux de transition. Les ligands sont un des leviers qui permettent d'ajuster et d'influencer la réactivité du centre métallique. En effet, une conception appropriée de l'architecture des ligands permet de fournir une protection stérique et de contrôler les propriétés stéréoélectroniques de l'espèce catalytique. Ainsi il est possible, par la création de nouveaux ligands, d'accéder à des voies d'activation plus basses en énergie

¹ *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, (Eds. : B. Cornils; W. A. Herrmann), 2nd edition, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

² (a) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998 ; (b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008 ; (c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

³ (a) Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740 ; (b) R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748 ; (c) R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.

⁴ G. Ertl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3524.

⁵ (a) E.-I. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738 ; (b) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.

et à des transformations auparavant inaccessibles qui peuvent être à l'origine de grandes avancées en catalyse homogène.

Ce constat est particulièrement applicable au domaine de la catalyse asymétrique organométallique, étant donné que le ligand chiral est à l'origine du transfert de chiralité et de l'induction asymétrique lors du cycle catalytique. L'élaboration d'une version chirale efficace à partir d'un système catalytique achiral existant reste toujours un véritable défi. En effet, les changements structuraux nécessaires pour obtenir une induction chirale peuvent entraîner une réorganisation importante de la sphère de coordination autour du centre métallique. Celle-ci peut être potentiellement la cause d'une diminution des performances du catalyseur.

Dans ce chapitre d'introduction, nous détaillerons premièrement les propriétés générales des composés phosphorés en tant que ligands, puis nous ferons un bref descriptif des ligands phosphorés chiraux. Dans un deuxième temps, nous présenterons la structure des phosphines de type Buchwald ainsi que les modifications de ces composés rencontrées dans la littérature. Pour finir, nous exposerons notre concept, qui consiste à introduire une bétaine de pyrimidinium, utilisée comme substitut de groupe aryle, dans la structure de ces ligands.

II. Les ligands phosphorés

Dans une première partie de cette introduction nous détaillerons les propriétés générales des ligands phosphorés.

Les composés de phosphore(III) et en particulier les phosphines sont parmi les ligands auxiliaires les plus utilisés en chimie organométallique et en catalyse homogène. L'utilisation de ces dérivés de phosphore(III) en chimie organométallique et en catalyse a connu un développement spectaculaire depuis la fin des années 60. Les composés de phosphore(III) employés sont généralement trivalents et se répartissent en six familles : les phosphines, les phosphites, les phosphoramidites, les phosphinites, les phosphonites et les phospholes (Schéma 1.II.1).⁶

⁶ Monographie sur les phosphines en catalyse et en chimie organométallique : (a) *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*, (Eds. : P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen), John Wiley & Sons, Chichester, **2012** ; (b) *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, (Ed. : L. H. Pignolet), Plenum Press, New-York, **1983**.

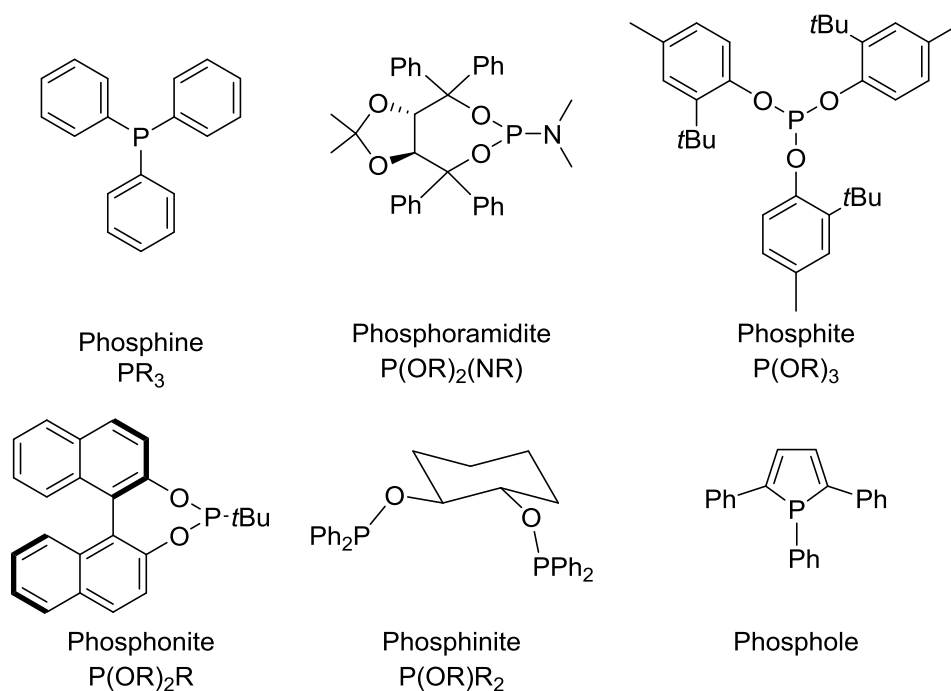


Schéma 1.II.1 : Exemples de ligands phosphorés représentatifs.

Les composés trivalents de phosphore présentent une géométrie pyramide à base trigonale avec trois substituants et un doublet non-liant (Figure 1.II.1). A la différence des amines, ces composés sont stéréochimiquement stables à température ambiante du fait d'une barrière d'inversion plus haute en énergie ($\sim 30 \text{ kcal.mol}^{-1}$ dans le cas des phosphines).⁷ L'atome de phosphore peut donc être un centre stéréogène.

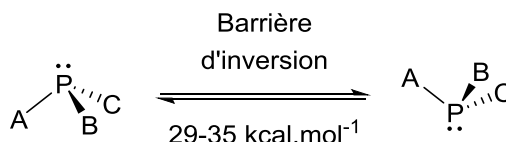


Figure 1.II.1 : Barrière d'inversion de configuration des phosphines.

Grâce à leurs propriétés stéréoélectroniques remarquables, les phosphines sont à ce jour la classe de ligands ancillaires la plus utilisée en chimie organométallique et en catalyse. Nous allons ainsi détailler dans un premier temps les différents descripteurs développés et utilisés pour quantifier les propriétés stériques et électroniques de ces ligands.⁸

⁷ R. D. Baechler, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3090.

⁸ Revue générale sur la quantification des propriétés des ligands phosphorés: (a) N. Fey, A. G. Orpen, J. N Harvey, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 704 ; (b) C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313.

1. Propriétés électroniques

Les dérivés de phosphore(III) sont des bases de Lewis qui présentent une paire libre pouvant être engagée dans une liaison de coordination. Ces composés ont en particulier une très bonne affinité avec les métaux de transition tardifs grâce à leur caractère « mou ». Les phosphines présentent également la propriété de stabiliser les métaux à des degrés d'oxydation faibles. Cette qualité intrinsèque de l'atome de phosphore explique que ces composés soient de très bons ligands pour les métaux de transition. Les composés de phosphore(III) sont de bons donneurs (Figure 1.II.2) par la mise en commun du doublet libre du phosphore avec le centre métallique. Ils présentent également un faible caractère π -accepteur, avec une rétrodonation possible des orbitales adéquates du centre métallique dans les orbitales π^* (P-R) des liaisons P-R.^{9,10}



Figure 1.II.2 : Donation et rétrodonation des ligands phosphorés.

Les propriétés électroniques de ces ligands sont facilement modulables par la modification des substituants R portés par l'atome de phosphore. Par exemple, les phosphites sont de bien meilleurs accepteurs π que les arylphosphines et *a fortiori* que les alkylphosphines.^{9b} Ces propriétés peuvent être quantifiées expérimentalement par des méthodes que nous allons exposer dans les paragraphes suivants.

a) Paramètre électronique de Tolman (TEP)

En 1970, C. A. Tolman a introduit une technique permettant de quantifier les capacités donatrices des composés phosphorés PR_3 par mesure de la bande de vibration A_1 en spectroscopie Infra-Rouge des liaisons C O des ligands carbonyles dans les complexes $Ni(CO)_3(PR_3)$ correspondants.¹¹ Des ligands très donneurs conduiront ainsi à une rétrodonation importante sur les carbonyles qui se traduira par une diminution de la

⁹ Ouvrages généraux de chimie organométallique: (a) J. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry, From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2010** ; (b) D. Astruc, *Chimie Organométallique*, EDP Science, Les Ulis, **2000**.

¹⁰ (a) A. G. Orpen, N. G. Connelly, *Organometallics* **1990**, 9, 1206 ; (b) J. A. Tossell, J. H. Moore, J. C. Giordan, *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 1100 ; (c) Dennis S. Marynick, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4064 ; (d) S.-X. Xiao, W. C. Troglor, D. E. Ellis, Z. Berkovitch-Yellins, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7033.

¹¹ (a) C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2953 ; (b) cf. réf 8.

fréquence de vibration de ces derniers (Figure 1.II.3).^{9a} Il est alors devenu possible de créer une échelle des donations électroniques des phosphines. L'influence de la nature des substituants de l'atome de phosphore a également été tabulée par Tolman.¹¹ Cependant, le Nickel tétracarbonyle $\text{Ni}(\text{CO})_4$, utilisé comme précurseur pour préparer les complexes $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{PR}_3$, est particulièrement toxique. C'est pourquoi des échelles utilisant d'autres complexes métalliques, comme par exemple $[\text{RhCl}(\text{PR}_3)(\text{CO})_2]$, ont été développées.¹²

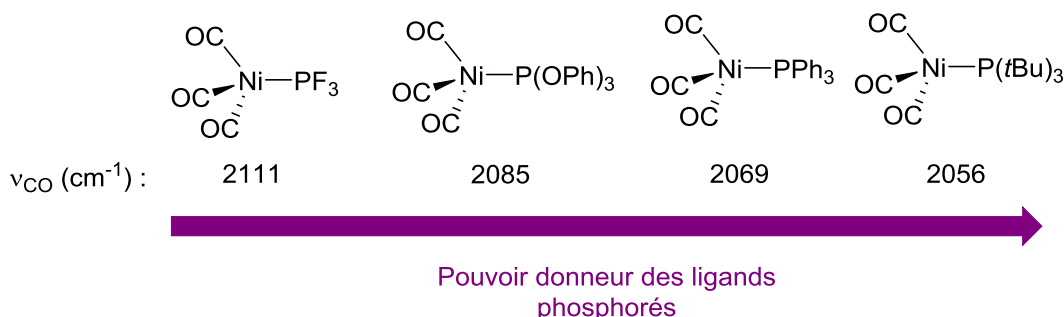


Figure 1.II.3 : Corrélation ν_{CO} des capacités donatrices des composés de phosphore(III) (cf. réf 11)

Le paramètre électronique de Tolman permet d'accéder aux capacités donatrices globales des ligands mais ne permet pas de discerner la partie -donatrice de la partie -accepteuse. La donation peut être facilement évaluée expérimentalement.

b) Donation : pKa et RMN du phosphore

La donation des composés de phosphore(III) peut être évaluée de façon expérimentale d'après le pKa du ligand libre ou par RMN du phosphore d'après l'étude de la constante de couplage phosphore-sélénium.

Le pKa des composés de phosphore(III) libres permet d'estimer la donation. En effet, les protons des sels de phosphonium ne peuvent pas effectuer de rétrodonation sur l'atome de phosphore. L'interaction entre ces deux atomes est donc purement de type . Une augmentation de la basicité des phosphines se traduit par l'accroissement du pouvoir donneur de ces composés.^{6a}

L'élaboration de composés sélén oxydes de phosphines permet d'accéder aux propriétés -donatrices de l'atome de phosphore. En effet, la constante de couplage phosphore sélénium $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ est corrélée à la donation et la diminution de cette constante de couplage indique une augmentation du pouvoir -donneur du ligand (Figure 1.II.4). Les

¹² (a) O. Kühl, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 693 ; (b) Application pour les ligands phosphorés : K. Fourmy, S. Mallet-Ladeira, O. Dechy-Cabaret, M. Gouygou *Organometallics* **2013**, 32, 1571 ; (c) Exemple d'utilisation en chimie des NHCs: S. Wolf, H. Plenio, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1487.

composés $R_3P=Se$ sont facilement obtenus par oxydation de l'atome de phosphore des composés R_3P par le sélénium élémentaire.¹³

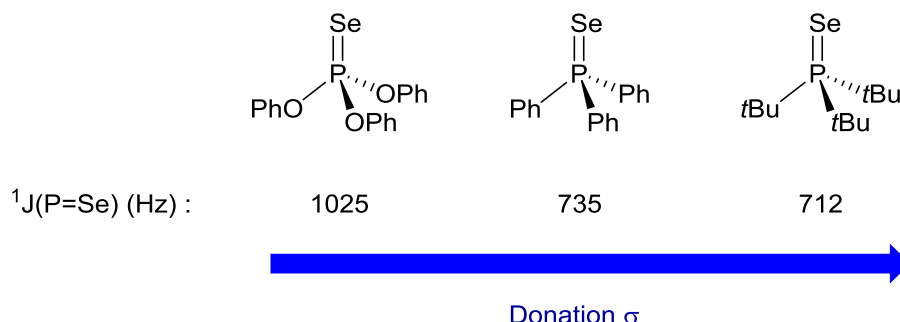


Figure 1.II.4 : Corrélation entre donation σ et constante de couplage $^1J(^{31}P-^{77}Se)$.

2. Propriétés stériques

De façon complémentaire au paramètre électronique décrit ci-dessus, plusieurs paramètres stériques ont également été rationalisés.

a) Angle de Tolman

Un des concepts les plus utilisés pour quantifier l'encombrement stérique des phosphines monodentes est l'angle de cône () développé par C. A. Tolman dans les années 70. Cet angle de Tolman () est mesuré d'après le cône constitué par les substituants d'une phosphine distante de 2.28 Å du centre métallique (Figure 1.II.5). Dans le cas des phosphines non symétriques, l'angle de cône est égal à deux-tiers de la somme des demi-angles formés par chacun des substituants du phosphore.¹⁴

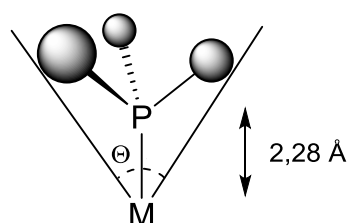


Figure 1.II.5 : Angle de Tolman.

D'autres modèles ont été plus récemment développés mais l'angle de Tolman continue à être largement utilisé.^{8a}

¹³ (a) T. S. Barnard, M. R. Mason, *Organometallics* **2001**, 20, 206 ; (b) S. M. Socol, J. G. Verkade *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 3487 ; (c) D. W. Allen, B. F. Taylor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1982**, 51 ; (d) exemple récent : cf. réf 12b.

¹⁴ (a) C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2956 ; (b) cf. réf. 8.

b) Angle de morsure

Les phosphines bidentes, comme les phosphines monodentes, sont largement employées en chimie organométallique et en catalyse (Schéma 1.II.2). L'utilisation de ligands bidentes peut conduire, grâce à l'effet chélate, à de meilleures stabilités et sélectivités du système catalytique.

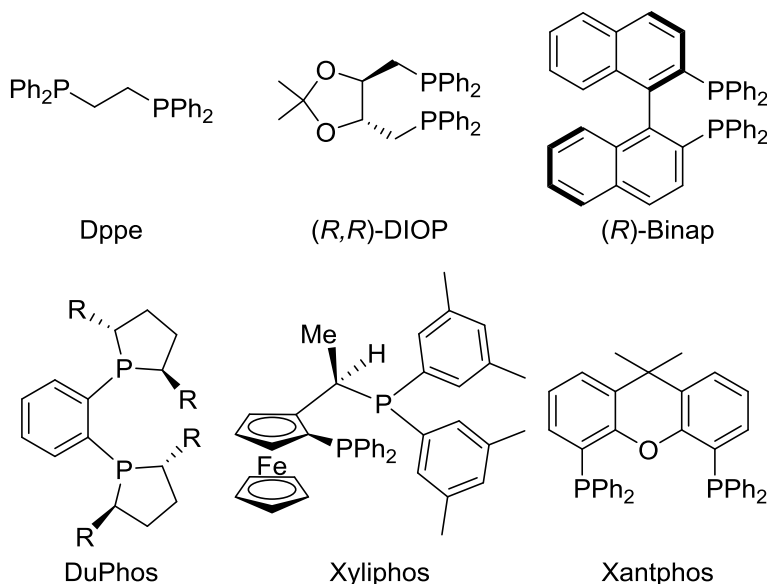


Schéma 1.II.2 : Exemples de ligands bidentes représentatifs.

L'un des concepts les plus utilisés pour décrire les propriétés stériques des phosphines bidentes est l'angle de morsure. Cet angle est déterminé à partir de simulations obtenues par mécanique moléculaire et est décrit par l'angle α P-M-P formé entre les deux liaisons phosphore-métal pour lesquelles les distances P-M sont arbitrairement fixées à 2.315 Å (Figure 1.II.6). L'utilité de quantifier cet angle de morsure apparaît clairement au regard de l'influence de ce dernier sur la réactivité du complexe correspondant.¹⁵

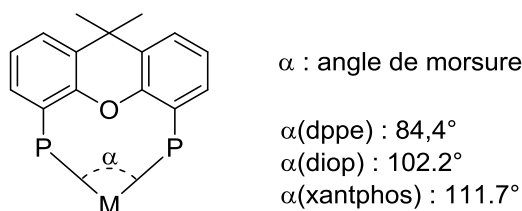


Figure 1.II.6 : Définition et mesure de l'angle de morsure d'une diphosphine.¹⁶

¹⁵ (a) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2741 ; (b) P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519 ; (c) C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.* **1990**, 20, 299.

¹⁶ Valeurs des angles de morsures : (a) C. P. Casey, G. T. Whiteker, M. G. Melville, L. M. Petrovich, J. A. Gavney Jr., D. R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5535 ; (b) M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1995**, 14, 3081.

Ces outils de quantification des propriétés stériques et électroniques des ligands décrits ci-dessus permettent donc de rationaliser le contrôle des étapes élémentaires (addition oxydante, élimination réductrice) des cycles catalytiques.

Dans la partie suivante, nous nous proposons de faire une rapide description des ligands phosphorés chiraux.

III. Les ligands phosphorés chiraux

1. Les ligands phosphorés chiraux monodentes et bidentes¹⁷

Les travaux fondateurs de W. S. Knowles,¹⁸ H. B. Kagan¹⁹ et L. Horner²⁰ à la fin des années 60 ont conduit à un développement rapide de la catalyse organométallique asymétrique. W. S. Knowles, en 1968, a introduit le premier exemple de phosphine chirale, à savoir la (-)-méthyl(isopropyl)phénylphosphine (Schéma 1.III.1), et l'a utilisée en hydrogénation asymétrique au rhodium de l'acide α -phénylacrylique.¹⁸ L'acide 2-phénylpropanoïque correspondant a été obtenu avec un excès énantiomérique (e.e.) de 15%. Par la suite, W. S. Knowles a développé de nouvelles phosphines dont la (S)-CAMP qui ont permis d'hydrogéner des acides α -acylaminoacryliques en acides aminés avec de bons e.e. (88%).²¹

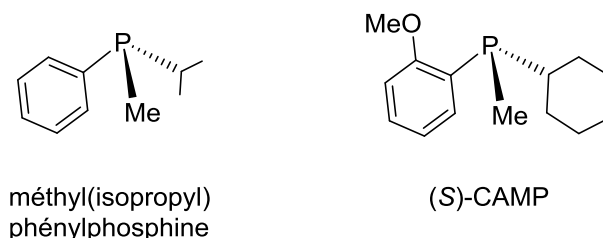


Schéma 1.III.1 : Exemples de phosphines monodentes développées par W. S. Knowles

A partir des années 70, dans la continuité des travaux de H. B. Kagan et de W. S. Knowles et jusqu'à récemment, l'effort de développement de nouvelles phosphines chirales pour la catalyse asymétrique s'est concentré sur le développement de nouveaux ligands bidentes. Ainsi, le groupe de H. B. Kagan est à l'origine d'une avancée majeure en catalyse asymétrique : ce dernier a synthétisé au début des années 70, à partir de l'acide tartrique, la

¹⁷ Ouvrages sur la catalyse asymétrique: (a) *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis* (Ed. : A. Börner), Wiley-VCH, Weinheim, **2008** ; (b) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed. I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**

¹⁸ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445.

¹⁹ (a) T.-P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. D., Chem. Commun.* **1971**, 481 ; (b) H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.

²⁰ L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 941.

²¹ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10.

première phosphine bidente chirale (DIOP). Ce ligand a été appliqué en hydrogénation de l'acide α -acétamidocinnamique en (*R*)-N-acétylphénylalanine avec un e.e. de 72% (Schéma 1.III.2).^{19a}

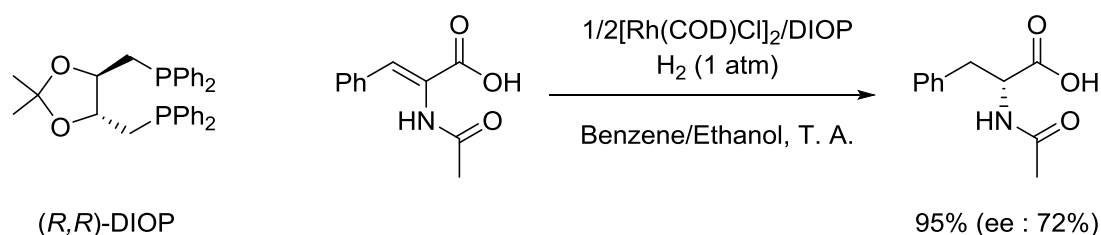


Schéma 1.III.2 : Hydrogénation asymétrique de l'acide α -acétamidocinnamique.

Dans les mêmes années, W. S. Knowles a développé une phosphine bidente très efficace en hydrogénation asymétrique au rhodium et dérivée de la CAMP, à savoir la DIPAMP (Schéma 1.III.3).²² Ce ligand a été par la suite utilisé par la société Monsanto dans la synthèse de la L-DOPA qui est un médicament employé dans le traitement de la maladie de Parkinson.²³ La synthèse de ce composé représente également le premier exemple d'application industrielle de la catalyse organométallique asymétrique.

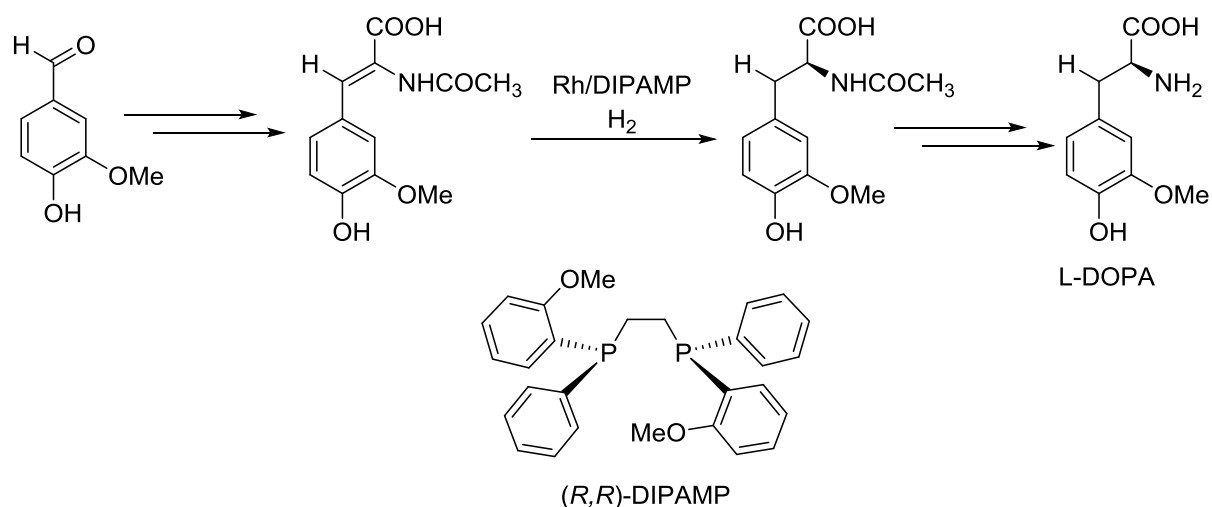


Schéma 1.III.3 : Synthèse de la L-DOPA par hydrogénation catalytique asymétrique

W. S. Knowles et H. B. Kagan ont ainsi montré que ces diphosphines sont particulièrement efficaces en catalyse asymétrique et en particulier en hydrogénation asymétrique. En effet, ces composés chélatants stabilisent l'espèce catalytique. De plus, la connexion entre les deux parties phosphines conduit à une rigidification de la structure du complexe entraînant un bon découpage de l'espace chiral. Ainsi, l'information chirale inscrite

²² B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946.

²³ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard. L-Dopa process and intermediates. Brevet US4005127. 25/01/1977.

dans le squelette arrière de la diphosphine est efficacement transmise au centre métallique en orientant les substituants des atomes de phosphore. Alors que les groupes phényles dans les quadrants 2 et 4 sont rejetés vers l'arrière du ligand, ceux des quadrants 1 et 3 pointent en direction du centre métallique (Figure 1.III.1). L'espace autour de ce dernier est donc discriminé de manière précise et claire. Le substrat se coordonnera donc suivant la face qui permet de minimiser les contraintes stériques.

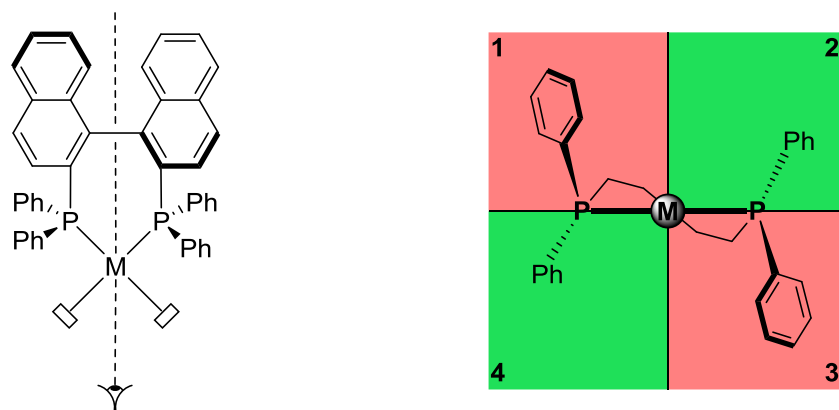


Figure 1.III.1 : Modèle des quadrants pour une phosphine bidente.

Ce découpage chiral efficace dans le cas des phosphines bidentes permet de surmonter un des défauts majeurs des phosphines monodentes. En effet, les groupes portés par l'atome de phosphore pointent à l'opposé du centre métallique, ce qui entraîne un transfert de chiralité peu efficace vers le site de catalyse (Figure 1.III.2).

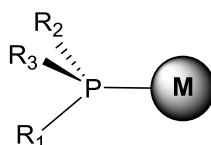


Figure 1.III.2 : Coordination d'une phosphine monodente chirale sur un centre métallique.

Cependant, au début des années 2000, les groupes de B. L. Feringa,²⁴ M. T. Reetz,²⁵ et A. G. Orpen et P. G. Pringle²⁶ ont introduit indépendamment de nouvelles phosphoramidites, phosphites et phosphinites chirales monodentes pour l'hydrogénation asymétrique catalysée au rhodium. Le catalyseur est alors composé d'un centre rhodium pour deux ligands monodentes. La très bonne stéréosélectivité observée a été attribuée à des interactions faibles entre ces deux ligands phosphines qui rigidifient l'espace chiral autour du rhodium.

²⁴ M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539.

²⁵ M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3889.

²⁶ C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.* **2000**, 961.

Ces phosphines monodentes forment donc *in situ* un ligand diphosphine.²⁷ Un exemple représentatif est apporté par les travaux de K. Ding, de 2006, où est rapportée l'utilisation de phosphoramidites chirales monodentes pour l'hydrogénation asymétrique d'acrylates. Dans ce cas la sphère de coordination autour du métal est contrôlée par les liaisons hydrogène entre les deux ligands (Figure 1.III.3).²⁸

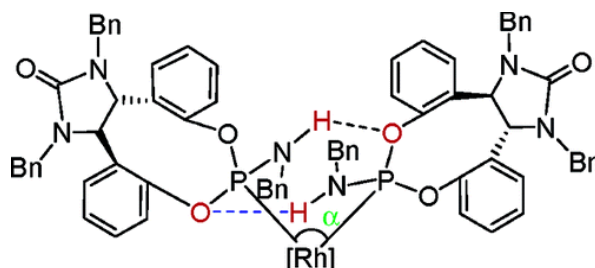


Figure 1.III.3 : Exemple de contrôle de la sphère de coordination par des liaisons hydrogène (reproduit depuis la réf. 28)

Malgré ces avancées, la synthèse de nouveaux composés phosphorés chiraux, et en particulier la synthèse de phosphines chirales, reste toujours un véritable défi. Les exemples de phosphines chirales monodentes efficaces restent en effet limités. Cependant, ces dernières sont les ligands de choix, voire se révèlent indispensables dans certaines réactions catalytiques majeures. Par exemple, il est maintenant bien admis que l'espèce la plus active lors des couplages croisés au palladium est formée par un complexe de palladium(0) à 12 électrons monocoordiné de type $[Pd(0)L]$. Comme les phosphines monodentes encombrées favorisent cette espèce, elles conduisent généralement à des catalyseurs plus actifs que ceux formés par des phosphines bidentes qui donnent, elles, accès à des espèces actives de type $[Pd(0)L_2]$.²⁹ Les phosphines monodentes sont également parfaitement adaptées pour les catalyses à l'or(I), où l'espèce active $[LAu]^+$ est un centre or(I) cationique à coordination linéaire stabilisé par un ligand monodente (phosphine, phosphite, phosphoramidite ou carbène N-hétérocyclique).^{30,31} Les diphosphines chirales

²⁷ Revue: (a) M. Raynal, P. Ballester, Anton Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1660 ; (b) A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. de Vries, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1267 ; (c) B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6816.

²⁸ Y. Liu, C. A. Sandoval, Y. Yamaguchi, X. Zhang, Z. Wang, K. Kato, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14212.

²⁹ U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 366.

³⁰ Pour des monographies, voir : (a) *Modern Gold Catalyzed Synthesis* (Eds.: A.S.K. Hashmi, F. D. Toste), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**. (b) *Gold Catalysis: An Homogeneous Approach* (Eds.: F. D. Toste, V. Michelet), Imperial College Press, London, **2014**.

³¹ Pour des revues générales récentes, voir: (a) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 864 ; (b) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 925 ; (c) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 902 ; (d) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 16 ; (e) L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 953 ; (f) H. Ohno, *Isr. J. Chem.* **2013**, 53, 869 ; (g) L.-P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3129.

sont également peu adaptées à l'organocatalyse.³² Face à ces limitations, il est nécessaire de poursuivre l'effort de recherche vers de nouveaux ligands monodentes performants en catalyse asymétrique.

2. Chiralité des phosphines monodentes

Dans cette partie, nous allons présenter un bref aperçu des phosphines monodentes chirales existantes ainsi que leurs applications en catalyse asymétrique. Celles-ci seront classées en trois grandes familles suivant les éléments de chiralité rencontrés : chiralité centrale, axiale et planaire.

a) Chiralité centrale

Les phosphines à chiralité centrale peuvent être classées suivant l'emplacement du centre stéréogénique. Celui-ci peut être situé sur l'atome de phosphore ou sur le squelette du ligand.

i. Phosphines *P*-chirogéniques

Les phosphines *P*-chirogéniques sont en fait les premiers exemples historiques de ligands chiraux utilisés en catalyse organométallique asymétrique et ont été développés par L. Horner²⁰ et S. W. Knowles¹⁸ à la fin des années 60 et au début des années 70 (Schéma 1.III.1). A partir du milieu des années 90, la synthèse et l'utilisation des phosphines *P*-chirogéniques ont connu un regain d'intérêt.³³ Dans le Schéma 1.III.4 sont présentés trois exemples de phosphines *P*-chirogéniques. Les ligands **1.1** et **1.2** ont été utilisés respectivement en hydrovinylation asymétrique (e.e. : 85%)³⁴ et en alkylation allylique asymétrique catalysées au palladium (e.e. : 96%).³⁵ Les phosphines ferrocéniques **1.3** développées par T. F. Jamison ont été utilisées en couplage réducteur d'alcynes et d'aldéhydes catalysé au nickel avec des énantiosélectivités modérées³⁶ et également avec succès dans la synthèse totale de la (-)-terpestacin.³⁷

³² A. Marinetti, A. Voituriez, *Synlett* **2010**, 174.

³³ Ouvrages et revues sur les phosphines *P*-Chirogéniques : (a) cf. réf. 6a ; (b) cf. réf. 17a ; (c) A. Grabulosa, J. Granell, G. Muller, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 25 ; (d) K. V. L. Crépy, T. Imamoto, *Top. Curr. Chem.* **2003**, 229, 1 ; (e) K. M. Pietrusiewicz, M. Zablocka, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1375.

³⁴ J. Albert, J. M. Cadena, J. Granell, G. Muller, J. I. Ordinas, D. Panyella, C. Puerta, C. Sañudo, P. Valerga, *Organometallics* **1999**, 18, 3511.

³⁵ H. Tsuruta, T. Imamoto, *Synlett* **2001**, 999.

³⁶ (a) K. M. Miller, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3077; (b) E. A. Colby, T. F. Jamison, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 156.

³⁷ (a) J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10682; (b) J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11514.

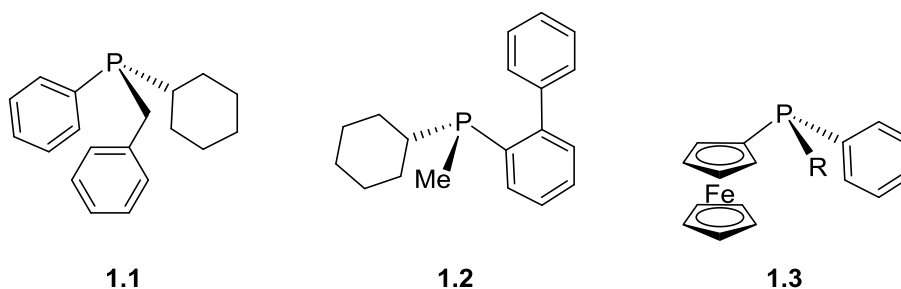


Schéma 1.III.4 : Exemple de phosphines monodentes *P*-chirogéniques.

ii. Phosphines à chiralité portée par le squelette

En 1971, J. D. Morrison a rapporté pour la première fois l'utilisation d'une phosphine monodente (**1.4**) à chiralité sur le squelette en catalyse asymétrique organométallique (Schéma 1.III.5). L'avantage majeur de ce ligand, par comparaison avec les travaux de W. S. Knowles et L. Horner, est qu'il peut être synthétisé en 2 étapes, à partir du (-)-menthol.³⁸ En effet, l'utilisation de synthons de base appartenant au fond commun chiral ou « chiral pool » qui désigne l'ensemble des produits naturels (généralement des acides aminés ou des sucres) bon marché, disponibles en grande quantité et avec une haute pureté optique, permet d'avoir accès à des produits énantio purs à des coûts restreints.³⁹ Cette stratégie de synthèse de phosphine dérivée de produits naturels a également été décrite par S. Gladiali, en 1983, pour la préparation de **1.5** à partir du cholestérol. Ce ligand n'a par contre pas montré de bonne efficacité dans le cas de l'hydrogénation asymétrique.⁴⁰ Des phosphines de symétrie C_3 présentant une chiralité sur le squelette ont été également synthétisées facilement par addition nucléophile de groupes chiraux sur PCl_3 . Par exemple, la phosphine **1.6**, découverte par K. Burgess en 1998 et obtenue par cette stratégie, a donné des énantiosélectivités acceptables (82%) en amination allylation catalysée au palladium.⁴¹

³⁸ (a) J. D. Morrison, R. E. Burnett, A. M. Aguiar, C. J. Morrow, C. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1301; (b) J. D. Morrison, W. F. Masler, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 270.

³⁹ J. Clayden, S. Warren, N. Greeves, P. Wothers, *Chimie Organique* (version française), De Boeck Université, Paris, **2001**.

⁴⁰ S. Gladiali, G. Faedda, M. Marchetti, C. Botteghi, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 244, 289.

⁴¹ M. T. Powell, A. M. Porte, K. Burgess, *Chem. Commun.* **1998**, 2161.

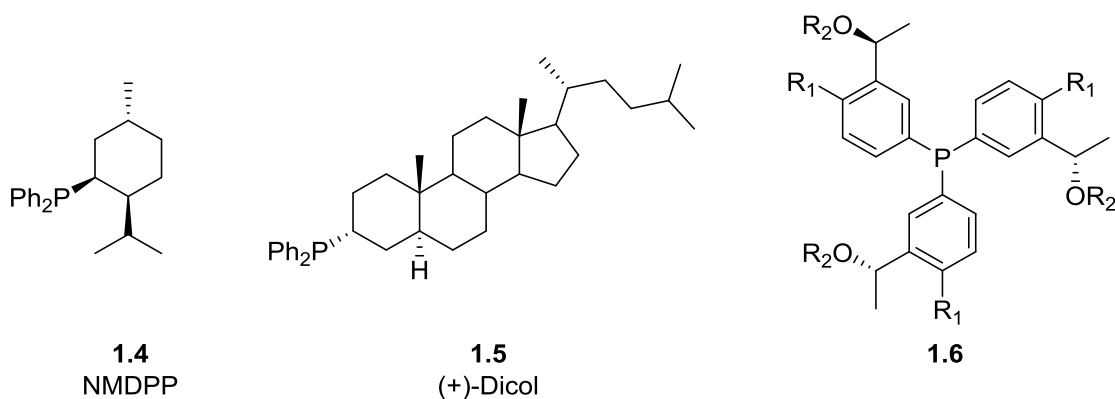


Schéma 1.III.5 : Exemples de phosphines monodentes à squelettes chiraux.

Dans cette famille de phosphines, il est important de mentionner l'existence des phospholanes à chiralité centrale.⁴² Les premiers monophospholanes (**1.7**) décrits dans la bibliographie ont été obtenus en 1987 par H. Brunner à partir de l'acide tartrique (Schéma 1.III.6), mais ils ne conduisent qu'à de faibles e.e. (16%) en hydrogénation asymétrique.⁴³ Plus récemment, X. Zhang⁴⁴ et T. V. RajanBabu⁴⁵ ont décrit la synthèse de monophospholanes (**1.8**) à partir du *D*-mannitol. Le composé **1.8** se montre largement supérieur en efficacité et en énantiosélectivité que le ligand DIOP dans le cas de l'alkylation allylique asymétrique catalysée au palladium.⁴⁶ X. Zhang a également développé une famille de monophospholanes bicycliques (**1.9**) qui donne de très bons résultats en alkylation allylique asymétrique au palladium.⁴⁷

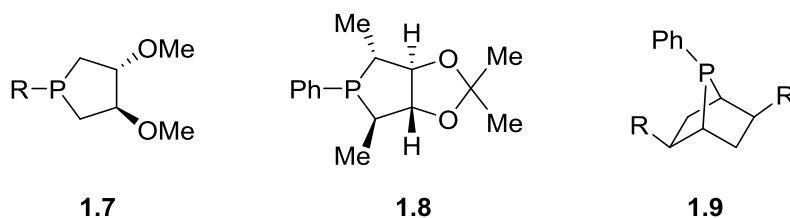


Schéma 1.III.6 : Exemple de phospholanes monodentes chiraux.

⁴² Revue sur les phospholanes : T. P. Clark, C. R. Landis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2123.

⁴³ H. Brunner, R. Sievi, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 328, 71.

⁴⁴ W. Li, Z. Zhang, D. Xiao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3489.

⁴⁵ Y.-Y. Yan, T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 900.

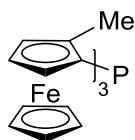
⁴⁶ Y.-Y. Yan, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 199.

⁴⁷ Z. Chen, Q. Jiang, G. Zhu, D. Xiao, P. Cao, C. Guo, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4521.

b) Phosphines à chiralité planaire

Un grand nombre de phosphines bidentes à chiralité planaire a été publié. En particulier, des ligands chiraux de type ferrocène 1,2-disubstitué sont fréquemment rencontrés.⁴⁸ Un exemple remarquable de ces phosphines est la XyliPhos, analogue de la JosiPhos développée dans les années 90 par A. Togni⁴⁹ (Schéma 1.II.2). Celle-ci a été utilisée pour la synthèse de l'herbicide Métolachlore⁵⁰.

Les exemples de phosphines monodentes à chiralité planaire sont par contre restreints. Par exemple, le groupe de C. J. Richards a rapporté en 2001 la synthèse d'une phosphine monodente ferrocénique de symétrie C_3 , la TomPhos (Schéma 1.III.7). Ce ligand, utilisé en couplage croisé de Suzuki-Miyaura avec du palladium, a permis d'obtenir des dérivés biphényles à partir de chlorures d'aryles avec des rendements acceptables.⁵¹



TomPhos

Schéma 1.III.7 : Structure de la TomPhos.

Les phosphines monodentes ferrocéniques ont également été utilisées en organocatalyse avec succès. A. Marinetti a décrit la synthèse en 2008 d'une nouvelle famille de phosphines, les FerroPHANes,⁵² qui ont été largement utilisées en cyclisation [3+2] énantiosélective organocatalysée avec de très bons résultats (Schéma 1.III.8).⁵³

⁴⁸ Monographie sur les ferrocènes chiraux en catalyse asymétrique: (a) E. Manoury, R. Poli, in *Phosphorus Compounds : Advanced Tools in Catalysis and Material Sciences* (Eds. : M. Peruzzini, L. Gonsalvi), Springer, Heidelberg, 2011, pp. 121-149, Chapter 5 : Phosphine-Containing Planar Chiral Ferrocenes : Synthesis, Coordination Chemistry and Application to Asymmetric Catalysis ; (b) L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis, Synthesis and Application*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.

⁴⁹ A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.

⁵⁰ H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Topics in catalysis* **2002**, *19*, 3.

⁵¹ (a) T. E. Pickett, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3767 ; (b) T. E. Pickett, F. X. Roca, C. J. Richards, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2592.

⁵² (a) A. Voituriez, A. Panossian, N. Fleury-Brégeot, P. Retailleau, A. Marinetti, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14030 ; (b) N. Fleury-Brégeot, A. Panossian, A. Chiaroni, A. Marinetti, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3853 ; (c) M. Neel, A. Panossian, A. Voituriez, A. Marinetti, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *716*, 187.

⁵³ (a) N. Pinto, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1015 ; (b) A. Voituriez, N. Pinto, M. Neel, P. Retailleau, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12541 ; (c) N. Pinto, M. Neel, A. Panossian, P. Retailleau, G. Frison, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12541 ; (d) A. Voituriez, A. Panossian, N. Fleury-Brégeot, P. Retailleau, A. Marinetti, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1968.

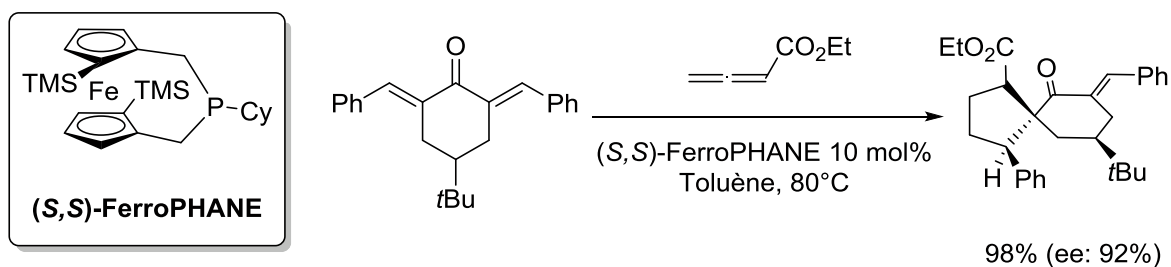


Schéma 1.III.8 : FerroPHANE et application en cyclisation [3+2] énantiosélective.

c) Phosphines à chiralité axiale

i. Atropoisomères

En 1980, R. Noyori et H. Takaya ont décrit la synthèse d'une nouvelle famille de ligands à chiralité axiale dont le représentant le plus connu est la BINAP (Schéma 1.II.2).⁵⁴ Ces ligands bidentes sont à l'origine d'avancées majeures en catalyse asymétrique de par leur utilisation fructueuse dans un large éventail de réactions catalytiques. Ces diphosphines sont chirales par l'atropoisomérisation du groupe binaphtyle.^{6a} Plusieurs phosphines monodentes présentant ce type de chiralité ont également été développées, nous présenterons dans cette partie l'exemple de la BINEPINE.

Cette nouvelle famille a été décrite dans la littérature par S. Gladiali en 1994.⁵⁵ Par la suite les groupes de M. Beller⁵⁶ et M. Widhalm⁵⁷ ont développé de nouvelles stratégies de synthèse permettant d'accéder efficacement à une vaste famille de ces ligands monodentes.⁵⁸ Ces ligands ont été utilisés avec succès en hydrogénation asymétrique de précurseurs d'acides aminés catalysée par le rhodium (jusqu'à 95% e.e.).^{56b, 57} La Ph-BINEPINE (**1.10**) a également été employée avec succès en cyclisation des 1,6-énynes (Schéma 1.III.9).⁵⁹ En effet, en 2004, J.-P. Genêt, S. Gladiali et V. Michelet ont décrit pour la première fois l'utilisation de **1.10** en alcoxycycloaddition et en hydroxycyclisation catalysées au platine. Dans cet exemple, cette phosphine a donné des excès énantiomériques

⁵⁴ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

⁵⁵ S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. De Lucchi, M. Manassero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 511.

⁵⁶ (a) K. Junge, G. Oehme, A. Monsees, T. Riermeier, U. Dingerdissen, M. Beller *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4977 ; (b) K. Junge, B. Hagemann, S. Enthaler, A. Spannenberg, M. Michalik, G. Oehme, A. Monsees, T. Riermeier, M. Beller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2621.

⁵⁷ P. Kasák, K. Mereiter, M. Widhalm, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3416.

⁵⁸ Revue sur les Binepines: S. Gladiali, E. Alberico, K. Junge, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3744.

⁵⁹ Sélection de revues sur la cycloisomérisations: (a) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902 ; (b) A. Marinetti, H. Jullien, A. Voituriez, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884 ; (c) V. Michelet, P.-Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

largement supérieurs aux phosphines bidentes de référence.⁶⁰ Le groupe de V. Michelet et J.-P. Genêt a également rapporté de très bons résultats (e.e. = 96%) dans la réaction d'hydroarylation-cycloisomérisation des 1,6-énynes.⁶¹ Par la suite, A. Marinetti a développé des platinacycles carbéniques de Ph-BINEPINE (**1.11**) pour la cycloisomérisation énantiosélective d'énynes. L'utilisation de ces complexes a conduit à de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités.⁶²

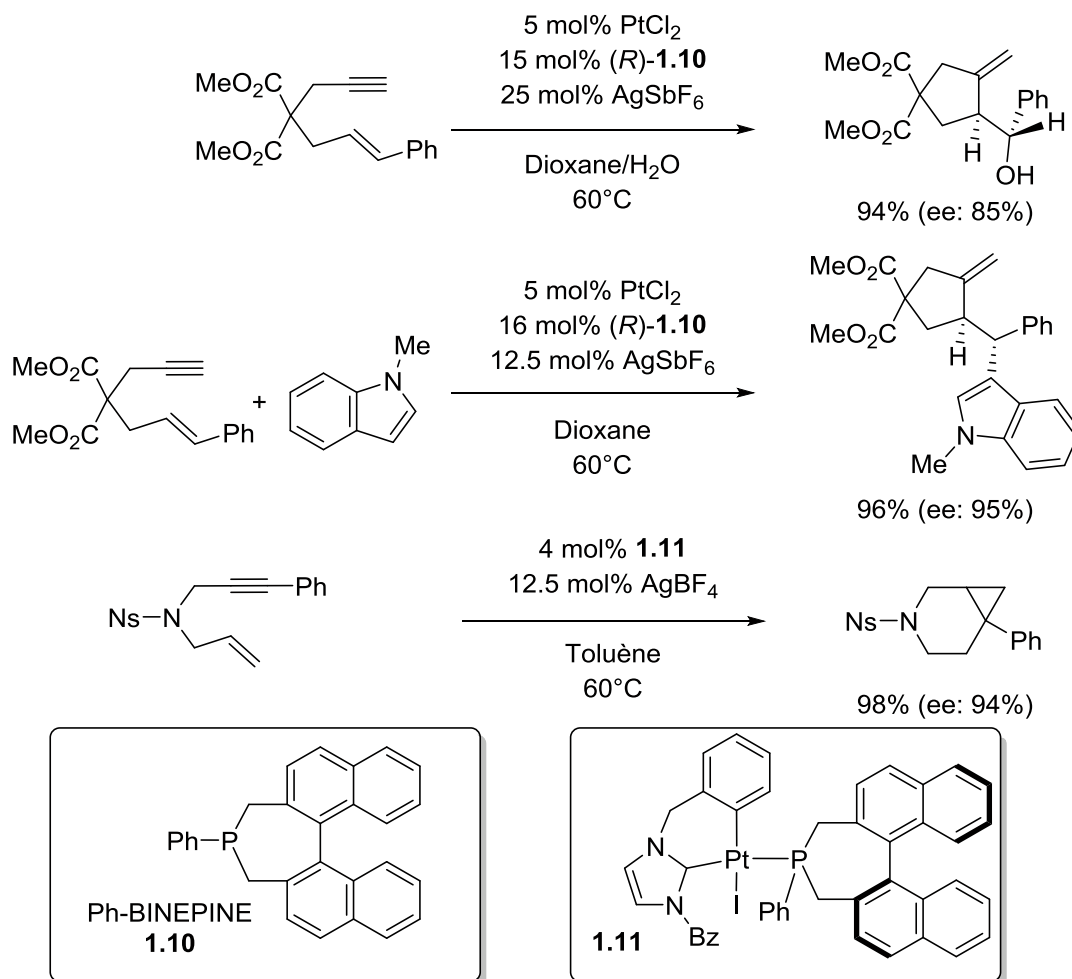


Schéma 1.III.9 : Cycloisomérisation et cycloisomérisation-tandem des 1,6-énynes catalysées au platine.

⁶⁰ L. Charruault, V. Michelet, R. Taras, S. Gladiali et J.-P. Genêt, *Chem. Commun.* **2004**, 850.

⁶¹ (a) P-Y Toullec, C.-M. Chao, Q. Chen, S. Gladiali, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2401; (b) voir aussi: A. Pradal, S. Gladiali, V. Michelet, P.-Y Toullec, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 7128.

⁶² (a) D. Brissy, M. Skander, H. Jullien, P. Retailleau, A. Marinetti, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2137 ; (b) H. Jullien, D. Brissy, R. Sylvain, P. Retailleau, J.-V. Naubron, S. Gladiali, A. Marinetti, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1109.

ii. Hélicènes

Les exemples de monophosphines à chiralité hélicoïdale sont très restreints.⁶³ Le premier exemple de phosphine monodente énantipure hélicénique (**1.12**) (Schéma 1.III.10) a été décrit par les groupes d'A. Marinetti, B. Ben Hassine et J.-P. Genêt en 2007.⁶⁴ Par contre, l'utilisation de ces phosphines en catalyse asymétrique organométallique n'a pas été rapportée dans la littérature.^{63b}

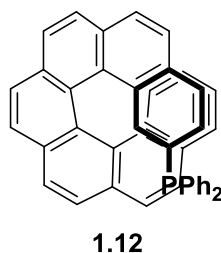


Schéma 1.III.10 : 2-(diphénylphosphino)heptahélicène.

Très récemment, l'emploi de complexes d'or(I) à ligands phosphahélicènes (**1.13**) et phosphathiahélicènes (**1.14**) a été décrit par A. Marinetti en cycloisomérisation asymétrique et ces complexes se sont révélés efficaces et induisent de très bonnes énantiosélectivités (jusqu'à 84%) pour ce type de catalyse (Schéma 1.III.11).⁶⁵ L'utilisation d'une structure hélicénique est une stratégie innovante qui permet de transférer efficacement l'information chirale au niveau du site actif. Ce transfert de chiralité est très difficile dans le cas des réactions catalysées par l'or(I) du fait de la géométrie de coordination linéaire de ce métal qui impose une coordination du substrat en position *trans* du ligand chiral.

⁶³ (a) Revue sur les hélicènes en catalyse asymétrique: P. Aillard, A. Voituriez, A. Marinetti, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 15263; (b) Hélicènes en chimie organométallique: N. Saleh, C. Shen, J. Crassous, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 3680.

⁶⁴ (a) R. El Abed, F. Aloui, J.-P. Genêt, B. Ben Hassine, A. Marinetti, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1156; (b) exemple racémique: F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovi, D. Šaman, Š. Vyskočil, P. Fiedler, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5193.

⁶⁵ (a) K. Yavari, P. Aillard, Y. Zhang, F. Nuter, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 861; (b) P. Aillard, A. Voituriez, D. Dova, S. Cauteruccio, E. Licandro, Dr. A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12373.

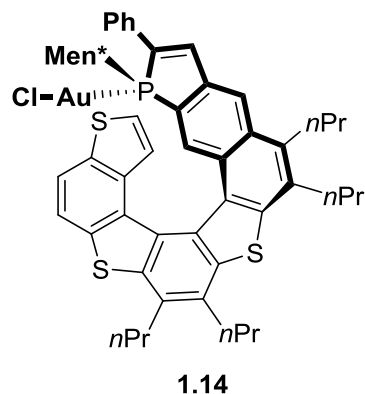
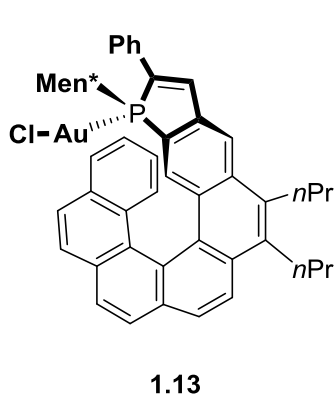


Schéma 1.III.11 : Complexes d'Or(I) utilisés en cycloisomérisation asymétrique.

Après ce bref descriptif général des différents types de phosphines chirales monodentes rencontrées à ce jour, nous allons maintenant décrire les phosphines de type Buchwald, qui représentent la structure de base de notre travail, en nous focalisant plus particulièrement sur leurs caractéristiques propres.

IV. Les phosphines de type Buchwald

Après avoir défini brièvement la nature des phosphines dites « de type Buchwald », nous décrirons les grandes applications en catalyse homogène de ces phosphines. Nous présenterons ensuite les propriétés de ces ligands ainsi que les principales modifications structurales de ces composés rencontrées dans la littérature.

1. Définition générale des phosphines de type Buchwald

Les phosphines de type Buchwald ont été introduites en 1998. Ces composés sont des ligands monodentes, encombrés possédant une structure caractéristique présentant un groupe o-biphényle sur l'atome de phosphore (Figure 1.IV.1). Les deux autres substituants R1 de la phosphine sont généralement des alkyles. Ces phosphines ont été utilisées comme ligand ancillaires dans une large variété de transformations et en particulier en catalyse au palladium et à l'or.

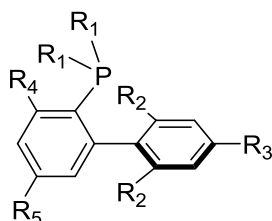


Figure 1.IV.1 : Structure des phosphines de type Buchwald

2. Applications des phosphines de type Buchwald en catalyse homogène

La fin des années 90 a été marquée par le développement spectaculaire des couplages croisés au palladium. En effet, jusqu'à la fin de cette décennie la plupart des systèmes catalytiques rapportés n'étaient actifs que sur des substrats bromés, iodés, sulfonés ou chlorés activés. Une avancée significative dans ces réactions a été réalisée par les groupes de S. L. Buchwald et G. C. Fu en 1998.^{66, 67, 68} Ces derniers ont décrit pour la première fois le couplage de chlorures d'aryle non activés avec des acides boroniques avec de bons rendements (Schéma 1.IV.1) grâce à l'utilisation de **1.15**⁶⁹ et de **1.16**⁷⁰ qui, en particulier, est le premier exemple de ligand décrit comme pouvant conduire à l'activation de ces composés à température ambiante. Les composés chlorés sont des substrats particulièrement intéressants du fait de leur diversité et de leur coût modique.

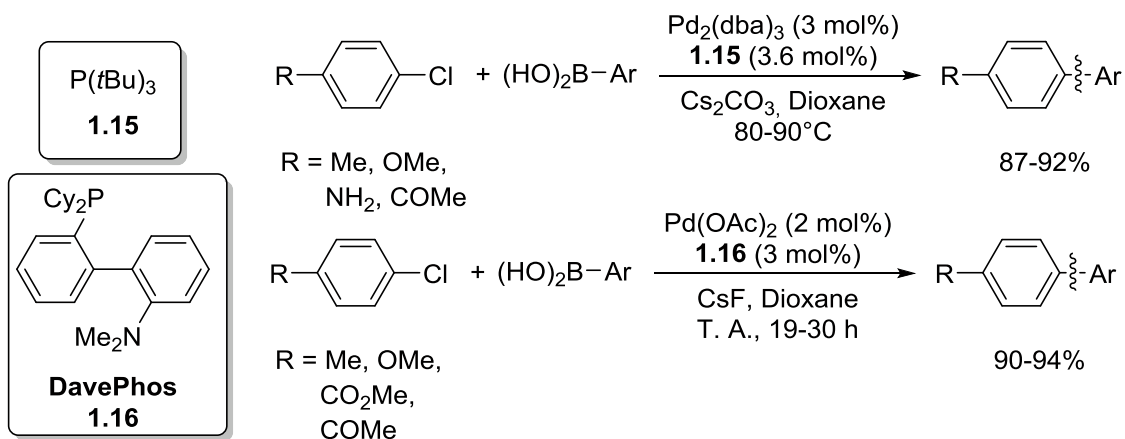


Schéma 1.IV.1 : Couplage croisé de Suzuki-Miyaura de chlorures d'aryles non activés.

S. L. Buchwald a rapporté également que la présence du substituant amine n'est pas nécessaire à l'obtention d'un catalyseur efficace puisque les ligands de type JohnPhos (cf. Eq. 1) sont plus performants que la DavePhos en couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma 1.IV.2).⁷¹ A la suite de ces résultats prometteurs, une grande avancée a été effectuée grâce au développement de deux nouvelles phosphines, la SPhos et la XPhos. En effet, la SPhos permet de coupler des substrats très encombrés avec de très bons rendements (cf. Eq. 2) et également des acides boroniques pauvres en électrons, qui sont très peu réactifs dans cette

⁶⁶ Revue sur les réactions de couplage des chlorures d'aryles catalysées au Palladium : A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.

⁶⁷ Revue sur l'utilisation des dialkylbiarylphosphines pour la réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura : R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461.

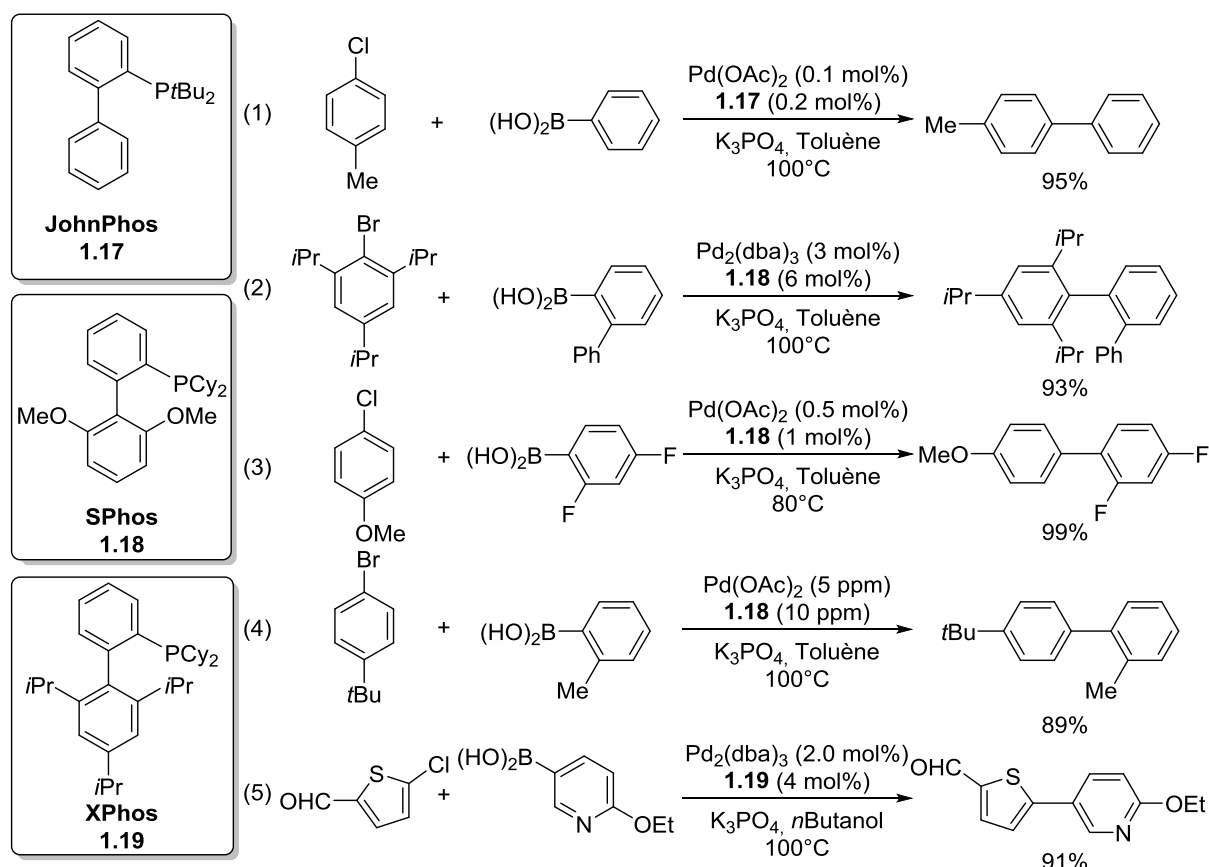
⁶⁸ Revue sur l'utilisation de P(*t*Bu)₃ et PCy₃ pour les réactions de couplages catalysées au palladium : G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1555.

⁶⁹ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387.

⁷⁰ D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722.

⁷¹ J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2413.

réaction de Suzuki-Miyaura (cf. Eq. 3). Cette phosphine peut être aussi utilisée pour des réactions de couplage à très faibles charges catalytiques (cf. Eq. 4).⁷² La SPhos et la XPhos présentent aussi l'intérêt de pouvoir coupler de manière efficace des substrats difficiles comme les hétéroaryles (cf. Eq. 5). Ces performances rendent ces ligands très intéressants pour la chimie médicinale.⁷³ Enfin, suite à des observations effectuées lors de travaux sur la réaction d'amination de Buchwald-Hartwig, Buchwald a développé des palladacycles comme précatalyseurs pour le couplage de Suzuki-Miyaura.⁷⁴ Ainsi le complexe **1.20** a permis d'effectuer, avec une grande efficacité et une grande tolérance aux groupes fonctionnels et dans des conditions douces, le couplage d'(hétéro)halogénures d'aryles avec des acides boroniques qui tendent à se décomposer facilement par protodéboronation (cf. Eq. 6).⁷⁵



⁷² (a) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871 ; (b) T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.

⁷³ (a) K. L. Billingsley, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3484 ; (b) K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358.

⁷⁴ (a) M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686 ; (b) Revue sur les catalyseurs pré-formés pour les couplages croisés : H. Li, C. C. C. Johansson Seechurn, T. J. Colacot, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1147.

⁷⁵ T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073.

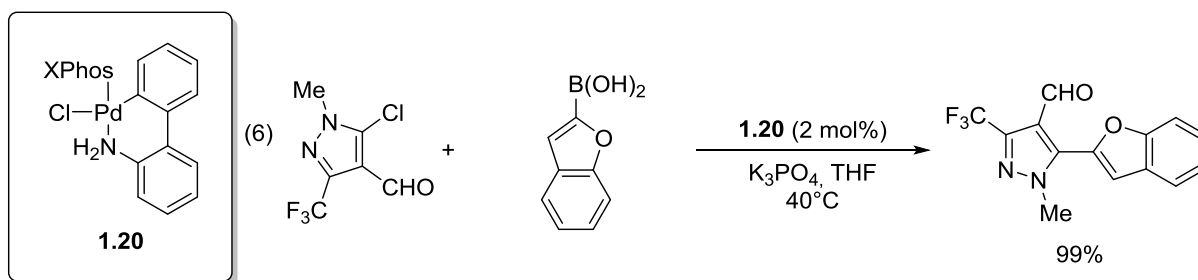


Schéma 1.IV.2 : Exemples de couplages croisés de Suzuki-Miyaura au palladium supportés par des phosphines de type Buchwald.

Le groupe de S. L. Buchwald a également évalué ces phosphines pour la formation de liaisons C-N. En 1999, il a rapporté pour la première fois le couplage à température ambiante d'un chlorure d'aryle non activé avec une amine grâce à l'utilisation de la JohnPhos.⁷¹ Plus récemment, le développement de la RuPhos et de la BrettPhos a conduit à une amélioration significative de l'efficacité de la réaction d'amination de Buchwald-Hartwig. Ces deux phosphines sont maintenant connues pour être des ligands clefs pour cette réaction (Schéma 1.IV.3). La BrettPhos est connue pour être très performante pour le couplage des amines primaires tandis que la RuPhos est plus efficace avec les amines secondaires.⁷⁶

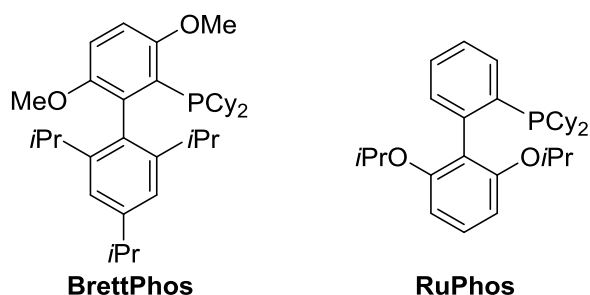


Schéma 1.IV.3 : BrettPhos et RuPhos.

En 2005, A. M. Echavarren a décrit pour la première fois l'utilisation des phosphines de type Buchwald en catalyse à l'or(I).^{30,31} Il a rapporté que les complexes d'or(I) de ces phosphines (JohnPhos, CyJohnPhos, XPhos et SPhos) sont largement plus efficaces en alcoxycycloaddition des énynes que les complexes d'or(I) obtenus à partir de triarylphosphines ou de NHCs (Schéma 1.IV.4).⁷⁷ On peut également mentionner que les complexes d'or(I) de ces phosphines catalysent les cycloadditions [2+2] intermoléculaires d'alcènes et d'alcynes contrairement aux complexes de triarylphosphines ou de NHCs.⁷⁸

⁷⁶ (a) Revue sur les phosphines de Buchwald pour la réaction d'amination: D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27 ; (b) D. Maiti, B. P. Fors, J. L. Henderson, Y. Nakamura, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 57.

⁷⁷ C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6178.

⁷⁸ (a) V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9292 ; (b) A. Homs, C. Obradors, D. Leboeuf, A. M. Echavarren, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 221.

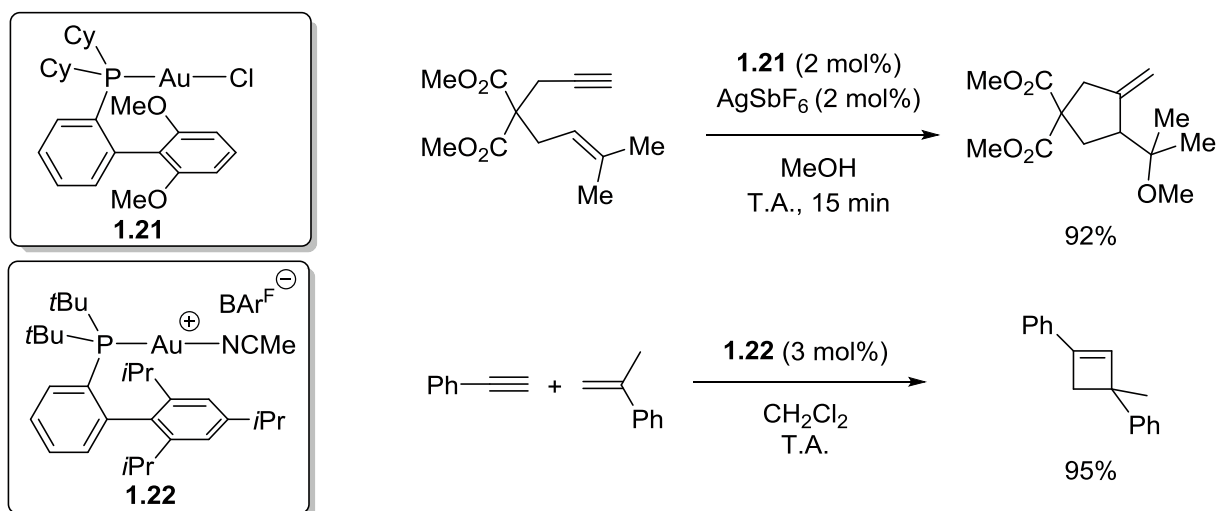


Schéma 1.IV.4 : Exemples de réactions catalysées par des complexes d'or(I) phosphines de type Buchwald

Au cours de ces quinze dernières années l'utilisation des phosphines de type Buchwald a été généralisée avec succès à de nombreux systèmes catalytiques, en particulier en catalyse au palladium et à l'or. Ces ligands sont devenus incontournables en catalyse tant au niveau académique qu'industriel. Les propriétés stéréoélectroniques de ces phosphines, que nous allons détailler par la suite, sont à l'origine de leur incroyable efficacité en catalyse.

3. Propriétés des phosphines de type Buchwald

La structure et les propriétés stéréoélectroniques des phosphines de type Buchwald ont été optimisées spécialement pour les réactions catalysées par le palladium.⁶⁷ Ces ligands ont été conçus afin de maximiser la vitesse de chacune des étapes élémentaires du cycle catalytique. Sur la Figure 1.IV.2 est présentée la structure générale d'une phosphine de type Buchwald. Le groupe aryle distal de l'atome de phosphore est à l'origine des propriétés très intéressantes de ces phosphines. Ce cycle permet en effet de prévenir l'oxydation de la phosphine libre par le dioxygène de l'air.⁷⁹ Il contribue également à stabiliser et à protéger le centre métallique durant le processus catalytique. De plus, en augmentant l'encombrement stérique de ce ligand, on favorise l'élimination réductrice et également la formation d'espèces catalytiques de type $[\text{Pd}^0\text{L}]$ connues pour être les plus actives en catalyse au palladium.²⁹

⁷⁹ T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5096.

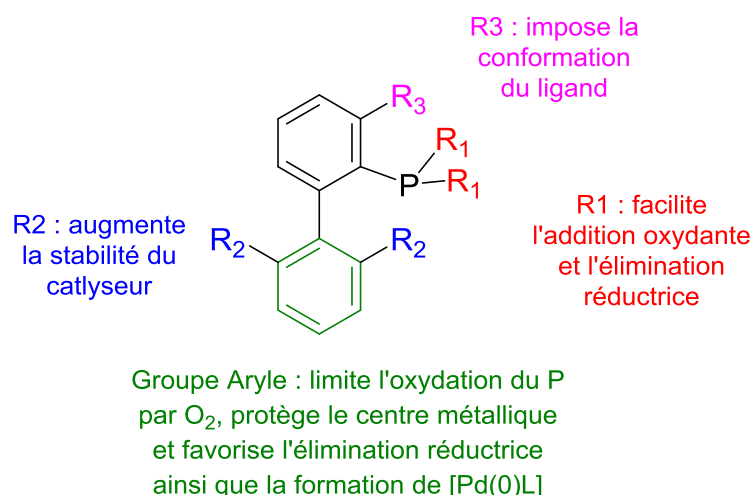


Figure 1.IV.2 : Structure et propriété d'une phosphine de type Buchwald.

Les substituants R_1 de l'atome de phosphore sont des groupes alkyles volumineux qui augmentent la densité électronique sur l'atome de phosphore. Cette augmentation permet de faciliter l'addition oxydante et l'encombrement stérique de ces groupes favorise l'élimination réductrice. Les substituants R_2 permettent d'accroître la stabilité de l'espèce catalytique en empêchant la désactivation du catalyseur par cyclométallation du groupe aryle. Le groupe R_3 permet de favoriser la conformation dans laquelle la paire libre de l'atome de phosphore pointe au-dessus du cycle aryle inférieur.⁶⁷

Cette famille de ligands étant très performante en catalyse, de nombreux groupes de recherche ont réalisé des modifications structurales de ces phosphines dans le but de leur donner de nouvelles propriétés. Dans la partie suivante, nous ferons une présentation non exhaustive des différentes modifications publiées dans la littérature.

4. Modification des phosphines de type Buchwald

La structure des phosphines de Buchwald est une source d'inspiration remarquable pour de nombreux groupes de recherche. Cette plateforme peut être modifiée pour introduire de nouvelles fonctionnalités ou une information chirale.

a) Introduction d'éléments de chiralité

La transformation d'une phosphine de Buchwald achirale en version chirale efficace est un défi majeur. Depuis une quinzaine d'années, de nombreux exemples ont été rapportés. Nous allons ici en détailler quelques-uns suivant les éléments de chiralité introduits.

i. Chiralité centrale

Phosphines *P*-chirogéniques :

En 2001, le groupe de T. Imamoto a publié les premiers exemples de phosphines de type Buchwald *P*-chirogéniques (Schéma 1.IV.5). Ces ligands ont été évalués en alkylation allylique asymétrique catalysée au palladium et ont conduit à de bons rendements et excès énantiomériques.³⁵ Par contre ces phosphines n'ont donné que de faibles e.e. en couplage croisé asymétrique de type Suzuki-Miyaura.⁸⁰

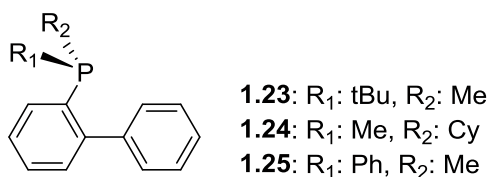


Schéma 1.IV.5 : Phosphines de type Buchwald *P*-chirogéniques développées par Imamoto

En 2012, W. J. Tang a rapporté la synthèse d'une nouvelle famille de phosphines de type Buchwald *P*-chirogéniques (Schéma 1.IV.6). Le motif oxaphospholane permet d'imposer l'orientation de l'atome de phosphore et de contraindre la position du centre métallique au-dessus du cycle aryle. Ces ligands ont permis d'obtenir des dérivés binaphtyles par réaction de Suzuki-Miyaura avec de très bons rendements et d'excellents e.e. (>96%) (Schéma 1.IV.6). Par contre les e.e. obtenus sont assujettis à la présence de groupes fonctionnels (phosphoramide, phosphonate, oxazolidinone...) sur le substrat de couplage bromé, à l'origine d'interactions -polaires entre les deux partenaires de couplage lors du cycle catalytique.⁸¹ Ces ligands ont été utilisés avec une grande efficacité pour des étapes de synthèse de la Michellamine B (anti-VIH) et des Korupensamines A et B (activité anti-malariale) faisant intervenir des couplages croisés de type Suzuki-Miyaura.⁸²

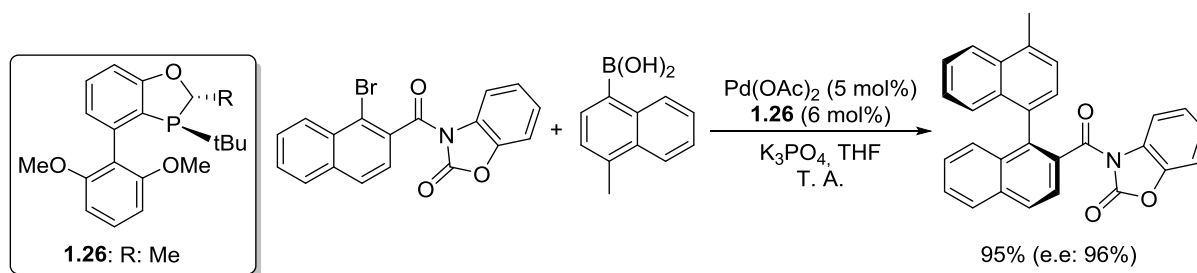


Schéma 1.IV.6 : Exemple d'application en couplage croisé de Suzuki-Miyaura asymétrique des phosphines du groupe de W.J. Tang.

⁸⁰ A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Tetrahedron* **2004**, 60, 4377.

⁸¹ W. Tang, N. D. Patel, G. Xu, X. Xu, J. Savoie, S. Ma, M.-H. Hao, S. Keshipeddy, A. G. Capacci, X. Wei, Y. Zhang, J. J. Gao, W. Li, S. Rodriguez, B. Z. Lu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2258.

⁸² G. Xu, W. Fu, G. Liu, C. H. Senanayake, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 570.

Chiralité sur le squelette :

Plusieurs phosphines de type Buchwald présentant une chiralité centrale sur le squelette ont été publiées dans la littérature. En 2001, Y. Uozumi a rapporté la synthèse d'une nouvelle famille de phosphines présentant une structure similaire aux phosphines de type Buchwald qu'il a par la suite continué à développer (Schéma 1.IV.7).⁸³ Ces ligands ont été utilisés, ainsi que leurs versions supportées sur polystyrène, avec de bons résultats en catalyse au cuivre⁸⁴ et au palladium.⁸⁵ En particulier, ces composés sont très performants en couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique et conduisent à l'obtention de dérivés binaphtyles avec des rendements modérés à partir de substrats chlorés non activés et quantitatifs à partir de dérivés bromés.⁸⁶

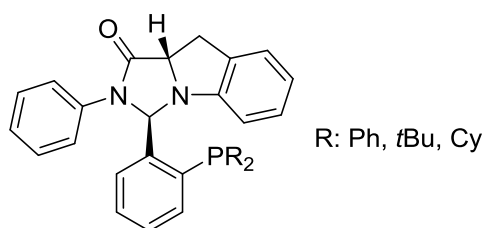


Schéma 1.IV.7 : Famille de phosphines développée par Y. Uozumi.

On peut également citer les travaux de O. Baudoin et de A. Marinetti qui ont décrit en 2003 l'obtention de la BiphTane (**1.27**), présentant une structure phosphétane (Schéma 1.IV.8), et son évaluation en couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique.⁸⁷ Par la suite, le groupe de A. B. Charette a publié en 2008 la phosphine **1.28**, présentant une structure de phosphine de Buchwald à motif phospholane chiral et C₂-symétrique. Ce ligand a été utilisé en catalyse au cuivre.⁸⁸ Dans la continuité de ces travaux, N. Cramer a récemment développé la famille des SagePhos (**1.29**) qui a permis de former des dérivés indolines avec de très bons rendements et e.e. à partir de triflates d'aryles par activation C-H intramoléculaire asymétrique catalysée au palladium.⁸⁹

⁸³ Y. Uozumi, K. Shibatomi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2919.

⁸⁴ T. Osako, D. Panichakul, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2012**, 14, 194.

⁸⁵ (a) K. Shibatomi, Y. Uozumi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1769 ; (b) Y. Uozumi, T. Suzuka, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8644.

⁸⁶ Y. Uozumi, Y. Matsuura, T. Arakawa, Y. M. A. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2708.

⁸⁷ A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4897.

⁸⁸ I. Bonnaventure, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6330.

⁸⁹ T. Saget, S. J. Lemouzy, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2238.

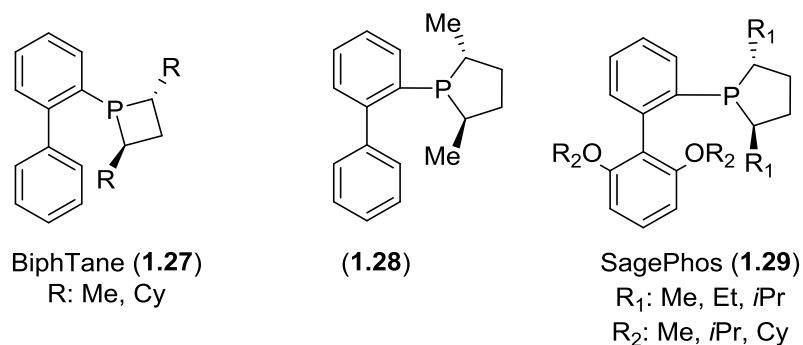


Schéma 1.IV.8 : Phosphines de type Buchwald incorporant des unités phosphétanes ou phospholanes chirales.

ii. Chiralité axiale

En 1991, T. Hayashi et Y. Uozumi ont développé les ligands de type MOP (Schéma 1.IV.9) en partant du constat que, malgré l'efficacité des ligands bidentes en catalyse asymétrique, ces derniers n'étaient pas adaptés à toutes les réactions comme par exemple l'hydrosilylation catalysée au palladium.⁹⁰ La publication de ces ligands est antérieure aux travaux de Buchwald mais la structure de ces phosphines est apparentée à celle des phosphines de type Buchwald. Ces composés sont toujours largement utilisés en catalyse asymétrique.⁹¹

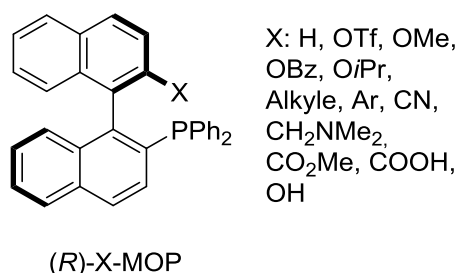


Schéma 1.IV.9 : Structure des phosphines de type MOP.

Dans la continuité de ses travaux sur les phosphines encombrées très donneuses, S. L. Buchwald a développé au début des années 2000 une famille de phosphines (les KenPhos) à chiralité axiale présentant une structure bidente de type DavePhos. Ces composés ont permis de réaliser une percée majeure en catalyse asymétrique. En effet, leur utilisation en couplage croisé de Suzuki-Miyaura a conduit au premier exemple de formation de biaryles fonctionnalisés de manière énantiosélective avec de bons rendements et e.e. (Schéma 1.IV.10).⁹²

⁹⁰ Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9887.

⁹¹ Revue sur les ligands MOP: T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 354.

⁹² (a) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051 ; (b) X. Shen, G. O. Jones, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11278.

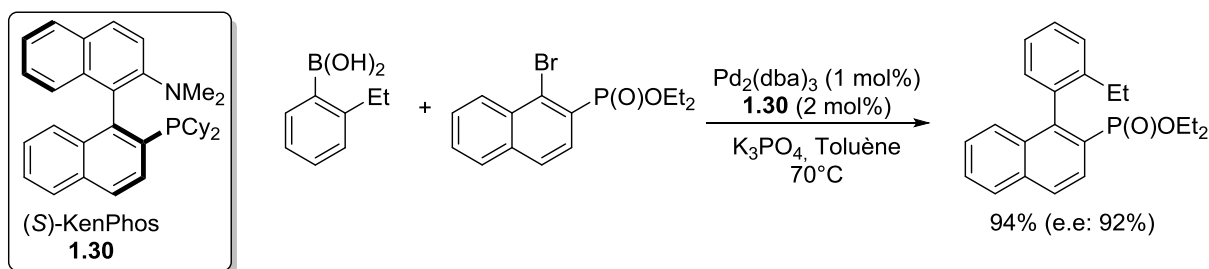
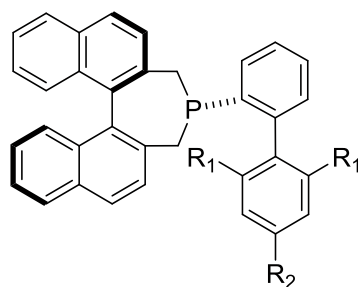


Schéma 1.IV.10 : Exemple d'application en couplage croisé de Suzuki-Miyaura asymétrique de la (S)-KenPhos.

Très récemment, C. Mazet a publié de nouveaux exemples de phosphines monodentes chirales de type Buchwald (Schéma 1.IV.11). Ces dernières sont basées sur une structure de BINEPINE et de SPhos (**1.31**), RuPhos (**1.32**) ou XPhos (**1.33**). Ces composés ont été évalués en arylation intramoléculaire des aldéhydes avec de bons rendements mais les e.e. obtenus restent modestes.⁹³



1.31: R_1 : OMe, R_2 : H

1.32: R_1 : O*i*Pr, R_2 : H

1.33: $\text{R}_1 = \text{R}_2$: *i*Pr

Schéma 1.IV.11 : Phosphines de type Buchwald développées par le groupe de C. Mazet.

Chiralité Planaire :

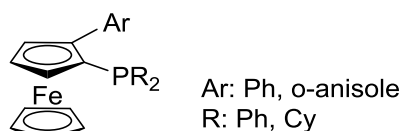
Les phosphines de type Buchwald à chiralité planaire sont peu nombreuses dans la littérature.

On peut par exemple citer les travaux de Johannsen qui, en 1999, a publié la synthèse d'une nouvelle famille de phosphines monodentes ferrocéniques à chiralité planaire, les MOPF (Schéma 1.IV.12).⁹⁴ Ces dernières ont été évaluées en couplage croisé asymétrique de Suzuki-Miyaura pour la synthèse de 2,2'-diméthylbinaphthalène avec des rendements et des e.e. modérés.^{95,87}

⁹³ Ivan Franzoni, L. Guénée, C. Mazet, *Tetrahedron* **2014**, 70, 4181.

⁹⁴ (a) H. L. Pedersen, M. Johannsen, *Chem. Commun.*, **1999**, 2517 ; (b) J. F. Jensen, I. Sætøfte, H. O. Sørensen, M. Johannsen, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1258.

⁹⁵ J. F. Jensen, M. Johannsen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3025.



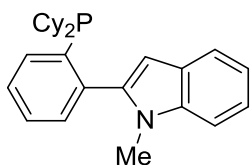
MOPF

Schéma 1.IV.12 : Structure des ligands de type MOPF.

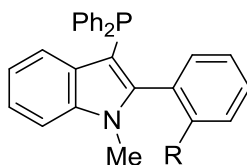
Nous venons ici d'exposer des exemples de phosphines de type Buchwald modifiées pour introduire un élément de chiralité. Dans la partie suivante, nous allons présenter des modèles de phosphines de type Buchwald incorporant une modification fonctionnelle.

b) Introduction de nouvelles fonctionnalités

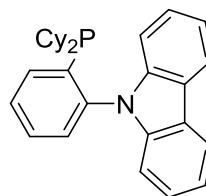
En 2008, F. Y. Kwong a rapporté pour la première fois le couplage efficace d'un mésylate d'aryle non activé avec un acide boronique (Schéma 1.IV.13).⁹⁶ Ce résultat a pu être obtenu grâce à l'utilisation d'une nouvelle famille de phosphines, basée sur un squelette indole, dont la CM-Phos (**1.34**) est l'exemple le plus représentatif.⁹⁷ Ce groupe a développé par la suite plusieurs familles de phosphines (par exemple **1.35** et **1.36**) qui se sont révélées très performantes en catalyse au palladium.⁹⁸ Les composés **1.35** sont particulièrement performants pour des ligands de type triarylphosphine.



CM-Phos 1.34



1.35
R: H, Me, OMe



1.36

⁹⁶ Revue sur les couplages croisés de mésylates d'aryle catalysés par le palladium : C. M. So, F. Y. Kwong, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4963.

⁹⁷ C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8059.

⁹⁸ (a) C. M. So, W. K. Chow, P. Y. Choy, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Chem. Eur. J.* **2010**, 19, 7996; (b) S. C. To, F. Y. Kwong, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5079 ; (c) W. K. Chow, O. Y. Yuen, C. M. So, W. T. Wong, F. K. Kwong, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3543.

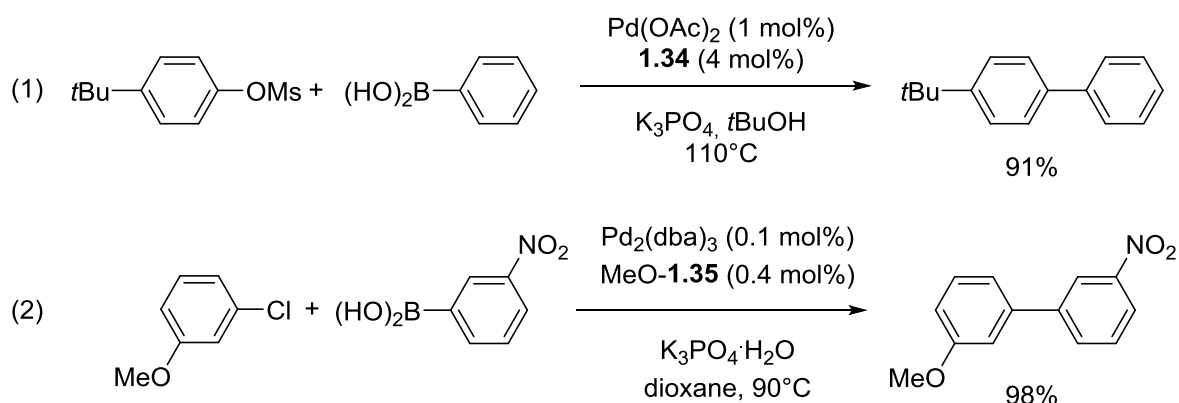
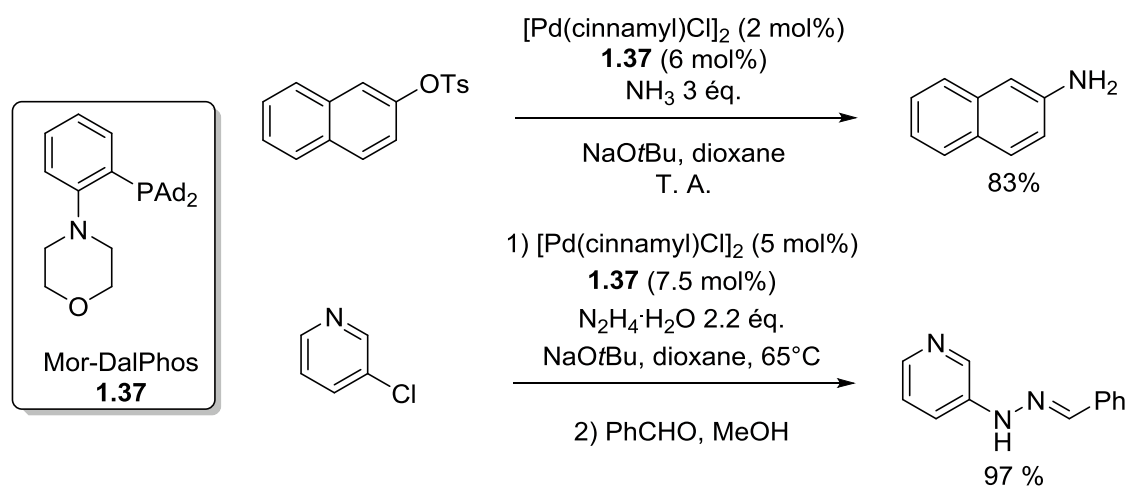


Schéma 1.IV.13 : Phosphines développées par F. Y. Kwong et exemples d'applications en couplage croisé de Suzuki-Miyaura.

Le groupe de M. Stradiotto a publié en 2010 la synthèse d'une nouvelle phosphine de structure similaire aux phosphines de type Buchwald, la Mor-DalPhos (Schéma 1.IV.14).⁹⁹ L'utilisation de cette dernière comme ligand ancillaire a conduit à d'importantes percées dans la réaction d'amination de Buchwald-Hartwig. En effet, cette phosphine a permis d'effectuer l'amination de chlorures ou de tosylates d'aryles à partir d'ammoniac¹⁰⁰ ou d'hydrazine,¹⁰¹ dans des conditions douces, avec de très bons rendements et de très bonnes sélectivités en produits monoarylés. Ces résultats sont les premiers exemples d'utilisation de l'hydrazine et de l'ammoniac comme partenaires de couplage à température ambiante. La possibilité de synthétiser de façon très performante des composés azotés à partir de ces deux substrats simples présente un grand intérêt pour la chimie hétérocyclique.



⁹⁹ Revue sur les ligands de type DalPhos: R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Aldrichimica Acta* **2012**, 45, 58.

¹⁰⁰ (a) R. J. Lundgren, B. D. Peters, P. G. Alsabeh M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4071 ; (b) P. G. Alsabeh, R. J. Lundgren, R. McDonald, C. C. C. Johansson Seechurn, T. J. Colacot, M. Stradiotto, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2131.

¹⁰¹ R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8686.

Schéma 1.IV.14 : Exemples d'applications de la Mor-DalPhos en amination de Buchwald-Hartwig

Deux autres exemples marquants de modification de la structure des phosphines de Buchwald ont été publiés très récemment. Ainsi le groupe de M. Alcarazo a rapporté la synthèse du ligand **1.38** (Schéma 1.IV.15) dans lequel l'atome de phosphore est connecté à un cycle pyridinium par sa position 2. Cet hétérocycle cationique donne un caractère très π -accepteur et peu σ -donneur à ces composés contrairement aux phosphines de Buchwald classiques. L'utilisation de ces phosphines cationiques a conduit à des performances catalytiques exceptionnelles en hydroarylation d'alcynes et cycloisomérisation catalysées par des complexes de platine(II).¹⁰²

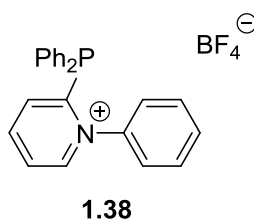


Schéma 1.IV.15 : Phosphine cationique de type Buchwald synthétisée par le groupe de M. Alcarazo

L. Zhang a également décrit la synthèse d'une nouvelle famille de phosphines (**1.39a** et **1.39b**) de type Buchwald présentant un groupe fonctionnel (amide ou amine) sur la structure *o*-biphényle (Schéma 1.IV.16).¹⁰³ Ces fonctions conduisent à de nouvelles réactivités et performances en catalyse. Par exemple, le complexe d'or (**1.39b**)Au(NTf₂) s'est révélé extrêmement efficace en tant que catalyseur pour la réaction d'addition d'acides carboxyliques sur des alcynes permettant ainsi de réduire de manière spectaculaire la charge catalytique. Cette amélioration a été attribuée à l'interaction préalable par liaison hydrogène entre la fonction amide de **1.39b** et l'acide carboxylique entrant. Cette pré-organisation rend la réaction quasiment intramoléculaire et abaisse l'énergie de l'état de transition en réduisant considérablement l'entropie d'activation. Le deuxième rôle avancé de la fonction amide est l'assistance à la protolyse finale de la liaison Au-C dans le cycle catalytique.

¹⁰² H. Tinnermann, C. Wille, M. Alcarazo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8732.

¹⁰³ (a) Y. Wang, Z. Wang, Y. Li, G. Wu, Z. Cao, L. Zhang, *Nat. Commun.* **2014**, 5, 3470; (b) Z. Wang, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8887.

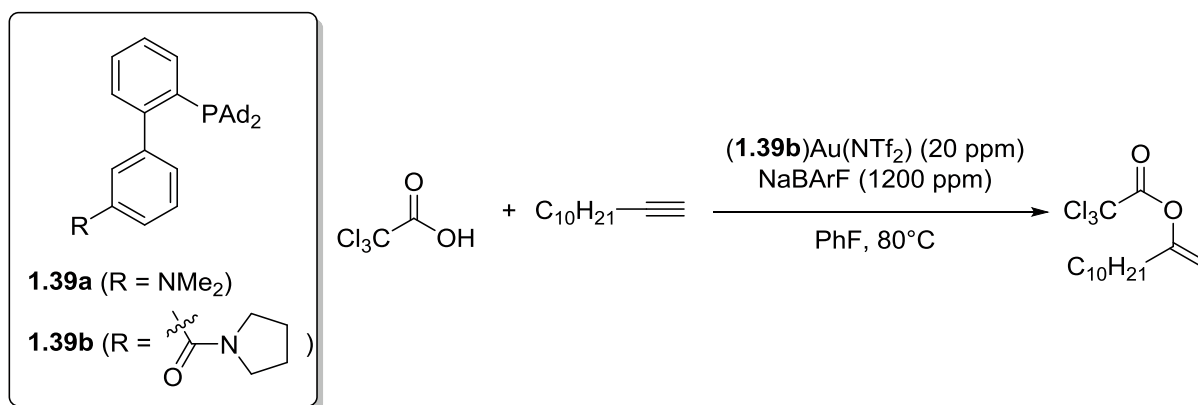


Schéma 1.IV.16 : Utilisation des phosphines de L. Zhang pour l'addition d'un acide carboxylique sur un alcyne catalysée par l'or(I).

Les phosphines de type Buchwald sont parmi les ligands ancillaires les plus performants en catalyse au palladium et à l'or(I). La modification de la structure de ces ligands, comme nous venons de le voir, peut nous permettre d'accéder à de nouvelles réactions catalytiques ou de transformer des systèmes performants achiraux en une version asymétrique. Pourtant, les exemples de modification de ces composés restent limités. Dans cette optique, nous proposons d'introduire un hétérocycle zwitterionique comme substitut de groupe aryle dans la structure de ces phosphines.

V. Présentation des phosphines étudiées

Une des thématiques de l'équipe « Ingénierie moléculaire des pré-catalyseurs » du LCC est le développement de nouvelles structures carbéniques afin d'apporter une fonctionnalité nouvelle et/ou d'améliorer l'activité catalytique de ces NHCs. Pour cela, la stratégie générale adoptée est de modifier directement l'hétérocycle carbénique. Depuis 2008, les NHCs possédant un squelette anionique sont développés de manière privilégiée et l'exemple le plus étudié est le *mal*oNHC, constitué d'un hétérocycle anionique à six chaînons dans lequel une unité malonate est greffée directement sur l'unité diaminocarbène.¹⁰⁴ Ce carbène dérive des bétaines de pyrimidinium, qui sont des composés zwitterioniques. Au cours de ces travaux, il a été observé que ces hétérocycles mésoioniques étaient très stables et facilement accessibles (Schéma 1.V.1).

¹⁰⁴ (a) V. César, S. Labat, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, R. Brousses, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17113 ; (b) V. César, L. C. Misal Castro, T. Dombray, J.-B. Sortais, C. Darcel, S. Labat, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, R. Brousses, N. Lugan, G. Lavigne, *Organometallics* **2013**, *32*, 4643 ; (c) V. César, C. Barthes, Y. C. Farré, S. V. Cuisiat, B. Y. Vacher, R. Brousses, N. Lugan, G. Lavigne, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 7373 ; (d) N. Vujkovic, V. César, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13151 ; (e) V. César, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11432 ; (f) V. César, N. Lugan, G. Lavigne, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11286.

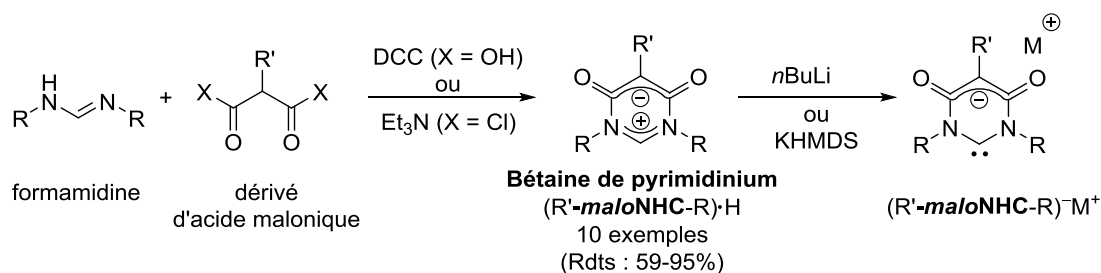


Schéma 1.V.1 : Stratégie de synthèse des composés *malonHNCs*.

L'idée directrice de notre projet est d'utiliser les bétaines de pyrimidinium comme équivalents (chiraux) de cycles aryles dans des phosphines de type Buchwald (Figure 1.V.1). Ces hétérocycles paraissent bien adaptés pour cette application. En effet, ils présentent une structure cyclique plane à six chaînons, similaire à un groupe aryle. Ces cycles sont des composés mésoioniques, stables à l'air et à l'humidité, globalement neutres, de type « Cross-Conjugated Mesomeric Betaine » (CCMB), dans lesquels les charges négatives et positives sont séparées dans deux systèmes indépendants. Ces hétérocycles peuvent être obtenus très facilement de façon modulaire par couplage d'un dérivé d'acide malonique et d'une amidine.¹⁰⁵

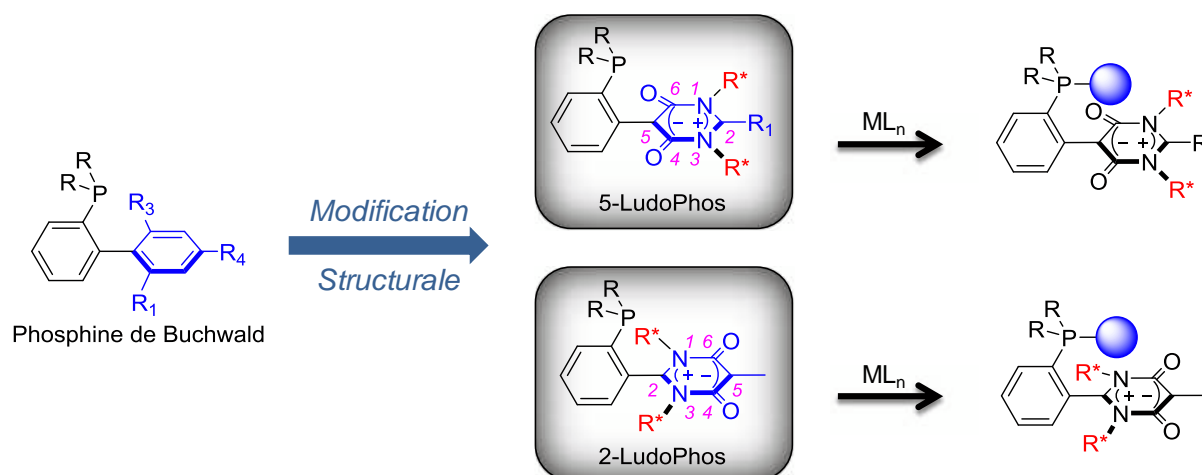


Figure 1.V.1 : Stratégie de modification structurale des phosphines de type Buchwald conduisant aux nouvelles familles de phosphine de type LudoPhos.

La substitution du groupe aryle par une bétaine de pyrimidinium dans la structure d'une phosphine de type Buchwald permettrait ainsi d'introduire des caractéristiques potentiellement utiles. Premièrement, ces hétérocycles pourraient être utilisés comme centres stéréogènes de symétrie C_2 . En effet, ces cycles peuvent être obtenus très facilement de façon énantiomériquement pure à partir d'amines primaires chirales.

¹⁰⁵ Pour la définition des composés mésoioniques, voir : W. D. Ollis, S. P. Stanforth, C. A. Ramsden, *Tetrahedron* **1985**, 41, 2239.

Deuxièmement, l'hétérocycle mésoionique pourrait, *via* des interactions faibles, induire une modification de la réactivité du centre métallique.

Suivant la position d'introduction du cycle bétaine de pyrimidinium, deux nouvelles familles de phosphines sont envisagées. Si l'hétérocycle est relié à la partie phosphine par la position 2, nous nommerons ces composés 2-LudoPhos dans la suite de ce manuscrit. Dans ce cas la chiralité serait potentiellement très proche du centre métallique, de plus ce dernier se situerait au-dessus d'un centre amidinium légèrement électrophile ce qui pourrait conduire à des réactivités originales. Si la bétaine de pyrimidinium est liée au substituant phosphine par sa position 5, nous parlerons de la famille des 5-LudoPhos. Pour ces composés, les groupements chiraux devraient se situer en-dessous du site vacant disponible pour la coordination de substrats. Cette propriété est très encourageante pour la catalyse à l'or(I) où le site de coordination du substrat est en position *trans* du ligand. Un transfert efficace de la chiralité serait donc attendu lors de l'utilisation de ces complexes en catalyse asymétrique. On peut donc espérer que des exemples chiraux de cette famille conduisent à de très bons e.e. dans ces catalyses. De plus, dans ces composés le centre métallique serait au-dessus d'une position malonate qui pourrait le stabiliser en étant légèrement coordinant.

Dans une première partie (chapitre 2), nous verrons la synthèse, la chimie de coordination et les applications en catalyse des ligands de type 2-LudoPhos. Puis, dans le chapitre 3, nous présenterons la réactivité originale de complexes d'or obtenus à partir des 2-LudoPhos. Dans le dernier chapitre de ce manuscrit (chapitre 4), nous présenterons la synthèse et la chimie de coordination des phosphines de type 5-LudoPhos.

-Chapitre 2-

I. Introduction.....	39
II. Développement des voies de synthèse	39
1. Voie A.....	39
a) Stratégie de synthèse.....	39
b) Synthèse de la 2-bromo-N,N'-bis-(isopropyl)benzamidine (2.3).....	40
c) Synthèse de la bétaine de pyrimidinium (2.4).....	40
d) Synthèse de la 2-LudoPhos(Ph, <i>i</i> Pr) (2.7)	41
e) Limites de la voie A	42
2. Voie B.....	43
a) Stratégie de synthèse.....	43
b) Synthèse des (o-bromophényl)phosphines	44
c) Synthèse d'un carbodiimide chiral : bis[(S)-1-phényléthyl]carbodiimide (2.11).....	44
d) Synthèse « one-pot » des 2-LudoPhos.....	45
III. Etudes structurales et conformationnelles des 2-LudoPhos	46
1. Etudes des phosphines achirales 2.7a-b.....	47
a) Structure moléculaire en phase solide.....	47
b) Caractérisation de 2.7b en solution	50
2. Etude radiocristallographique de la phosphine chirale 2.7d.....	53
IV. Chimie de coordination des 2-LudoPhos et applications en catalyse	55
1. Synthèse et caractérisation d'un complexe de palladium(II) et applications en catalyse	55
a) Synthèse et caractérisation d'un complexe de palladium(II)	55
b) Application en couplage croisé de Suzuki-Miyaura catalysé au palladium.....	58
2. Synthèse et caractérisation d'un complexe d'or(I) et applications en catalyse	61
a) Synthèse et caractérisation d'un complexe de d'or(I)	61
b) Application en cycloisomérisation des 1,6-éynynes.....	64
V. Conclusion	65

Chapitre 2 : Phosphines de type 2-LudoPhos : synthèses, caractérisations, chimie organométallique et applications en catalyse

I. Introduction

Dans ce chapitre, nous développerons la synthèse, la chimie de coordination et l'évaluation en catalyse des phosphines de type 2-LudoPhos.

Dans une première partie nous décrirons les deux voies de synthèse permettant d'obtenir ces phosphines. La structure et la conformation de cette nouvelle famille de ligands seront ensuite discutées d'après les études en phase solide et en solution. Dans un deuxième temps, la complexation de ces phosphines sur les centres métalliques or(I) et palladium(II) sera décrite. Enfin, l'évaluation des complexes formés en catalyse homogène sera abordée.

II. Développement des voies de synthèse

1. Voie A

a) Stratégie de synthèse

La première stratégie est basée sur une introduction tardive de la partie phosphine (Schéma 2.II.1), lors de la toute dernière étape. Cette approche présente l'avantage de minimiser le nombre d'étapes au cours desquelles les phosphines, sensibles vis-à-vis de l'oxydation, sont manipulées, et permet ainsi une procédure et des purifications plus pratiques.

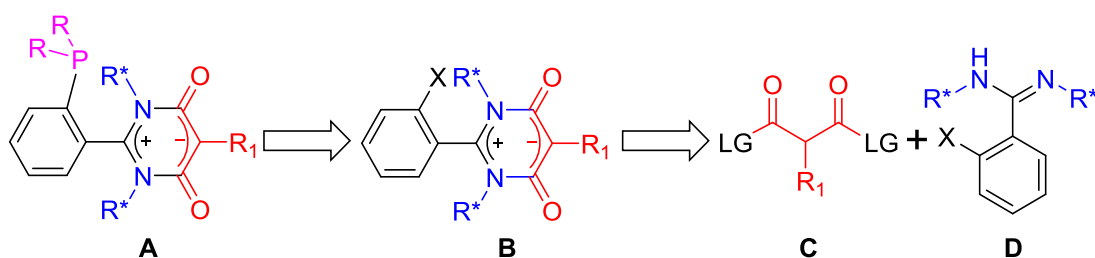


Schéma 2.II.1 : Analyse rétrosynthétique de la voie A.

D'un point de vue rétrosynthétique, la phosphine cible **A** serait obtenue par couplage entre la partie phosphine et la bétaine de pyrimidinium **B**. Cette réaction pourrait être effectuée par la formation d'un organomagnésien ou d'un organolithien à partir de l'halogénure d'aryle **B** qui pourrait ensuite réagir avec une chlorophosphine. La bétaine de pyrimidinium **B** est l'intermédiaire clé de cette voie de synthèse, sa formation repose sur une

réaction de cyclisation entre un dérivé d'acide malonique activé **C** et une amidine **D**. Cette dernière peut être synthétisée à partir d'une amine primaire et d'un acide 2-halogénobenzoïque commercialement disponibles.

L'isopropylamine a été choisie pour évaluer cette voie de synthèse car elle est un bon analogue achiral des amines chirales présentant un carbone asymétrique en de l'azote comme la (*R*)- ou (*S*)-1-phényléthylamine.

b) Synthèse de la 2-bromo-N,N'-bis-(isopropyl)benzamidine (**2.3**)

Cette amidine est obtenue en trois étapes à partir de l'acide 2-bromobenzoïque (Schéma 2.II.2). Ce composé est d'abord converti, à l'aide du chlorure de thionyle, en chlorure d'acyle qui en présence d'isopropylamine donne l'amide **2.1**. L'activation de cet amide en chlorure d'imidoyle **2.2**, grâce à l'action du chlorure d'oxalyle, suivie de l'addition d'un deuxième équivalent d'isopropylamine permet de générer l'amidine **2.3** sous forme d'un solide blanc.¹ Les rendements de ces étapes sont bons à excellents et cette synthèse peut être réalisée sur une échelle multigramme.

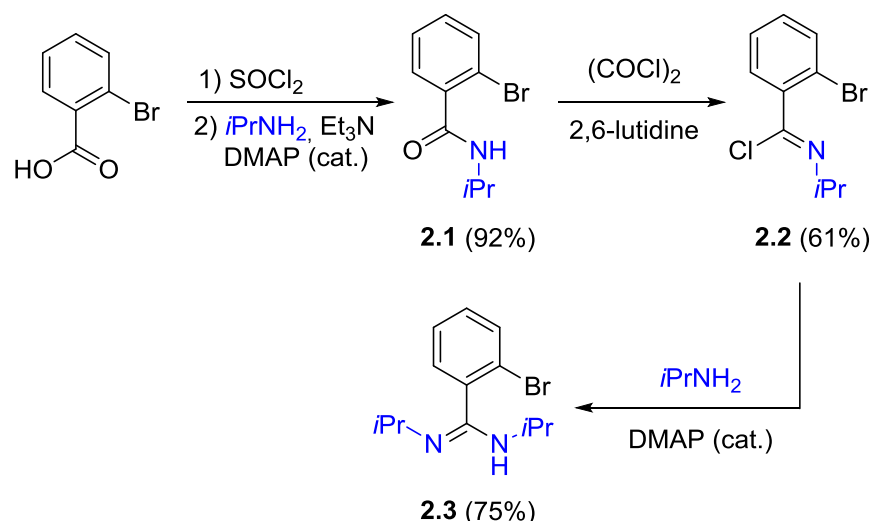


Schéma 2.II.2 : Synthèse de la 2-bromo-N,N'-bis-(isopropyl)benzamidine (**2.3**).

c) Synthèse de la bétaine de pyrimidinium (**2.4**)

La cyclisation par double couplage peptidique de l'amidine **2.3** avec le dichlorure de méthylmalonyle permet d'obtenir, après purification, la bétaine de pyrimidinium **2.4** avec un rendement de 65%, sous forme d'une poudre jaune (Schéma 2.II.3). Ce composé est stable à l'air et à l'eau et a été totalement caractérisé. En particulier, la formation de cet hétérocycle peut être mise en évidence sur le spectre RMN ^{13}C par l'apparition d'un signal caractéristique

¹ (a) A. A. Aly, A. M. Nour-El-Din, *ARKIVOC* **2008**, 153; (b) P. Benndorf, C. Preuß, P. W. Roesky, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1150.

des bétaines de pyrimidinium à $\delta = 96.9$ ppm correspondant à l'atome central (C₅) du malonate.²

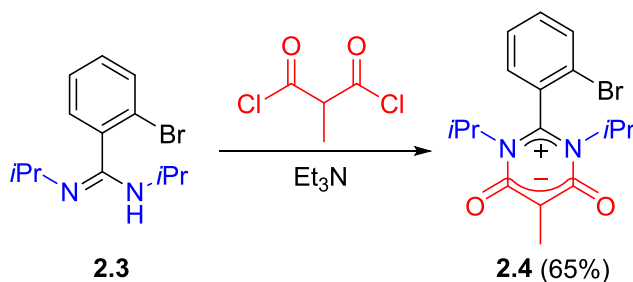


Schéma 2.II.3 : Réaction de couplage conduisant à la bétaine de pyrimidinium (2.4).

d) Synthèse de la 2-LudoPhos(Ph,*i*Pr) (2.7)

La bétaine de pyrimidinium **2.4** conduit à la phosphine cible grâce à un échange brome/métal sur le bromoarène (qui est formellement une inversion de polarité ou Umpolung), suivi d'un piégeage électrophile avec une chlorophosphine (Schéma 2.II.4).³

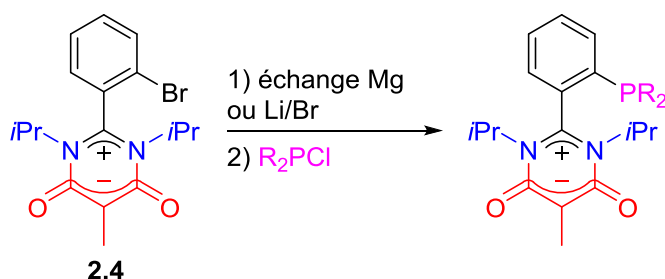


Schéma 2.II.4 : Schéma général de la réaction d'introduction de l'unité phosphino.

Afin de réaliser cet Umpolung, nous nous sommes tout d'abord tournés vers des réactions d'échange lithium/brome. En effet, cet échange peut être réalisé facilement par réaction entre un halogénure d'aryle et un organolithien comme le *n*BuLi ou le *t*BuLi.⁴ Cependant, dans notre cas le traitement de la bétaine de pyrimidinium **2.4** par le *n*BuLi ou le *t*BuLi à -80°C ne conduit qu'à des produits de décomposition. Par contre, à -100°C la réaction entre la bétaine de pyrimidinium **2.4** et le *n*BuLi dans le THF permet d'obtenir le produit de transmétallation **2.5** avec un rendement, déterminé après hydrolyse du milieu réactionnel, de 47% (Schéma 2.II.5). Ce rendement modeste s'explique par une décomposition partielle du milieu réactionnel.

² (a) V. César, C. Barthes, Y. C. Farré, S. V. Cuisiat, B. Y. Vacher, R. Brousses, N. Lugan, G. Lavigne, *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 7373; (b) V. César, N. Lugan, G. Lavigne *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11286.

³ (a) S. Kaye, J. M. Fox, F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 789; (b) H. Tomori, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5334.

⁴ J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Elsevier Science, Oxford, **2002**.

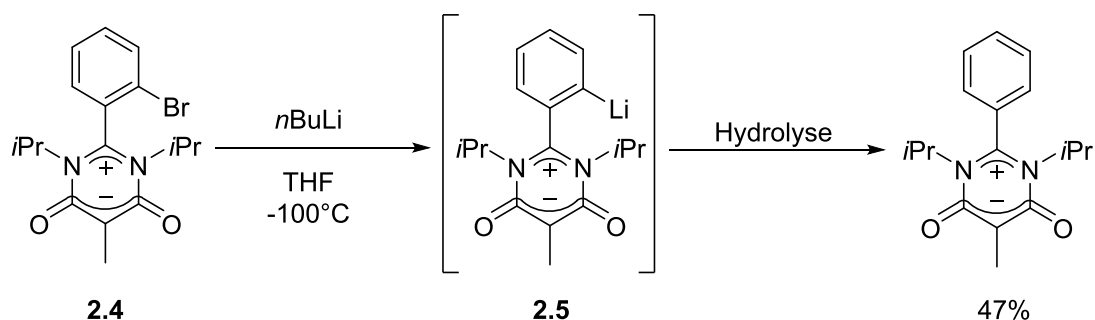


Schéma 2.II.5: Lithiation de la bétaine de pyrimidinium **2.4** par le *n*BuLi

L'échange lithium/brome n'étant réalisé qu'avec un rendement moyen, nous avons alors envisagé de synthétiser un réactif de Grignard à partir de la bétaine de pyrimidinium **2.4**. Alors que le composé **2.4** ne réagit pas avec le magnésium métallique, l'utilisation du complexe de chlorure de lithium et de chlorure d'isopropylmagnésium (*i*PrMgCl·LiCl) développé par P. Knochel permet d'obtenir une transmétallation propre et quantitative en moins de 30 min à température ambiante. La haute réactivité du composé *i*PrMgCl·LiCl peut s'expliquer par une diminution de l'état d'agrégation de l'organomagnésien ainsi que par un caractère « ate » de ce composé organométallique mixte (*i*PrMgCl₂·Li⁺), où la densité électronique est augmentée sur le magnésium.⁵

La réaction entre l'organomagnésien **2.6** et la chlorodiphénylphosphine dans le THF à 80°C permet d'obtenir la phosphine **2.7a** avec un rendement de 66% après purification par chromatographie sur colonne de silice (Schéma 2.II.6). La formation du composé **2.7a** est confirmée par spectroscopie RMN ³¹P{¹H} avec l'apparition d'un signal à - 17.8 ppm et la disparition du signal correspondant à la chlorodiphénylphosphine à 81.7 ppm.

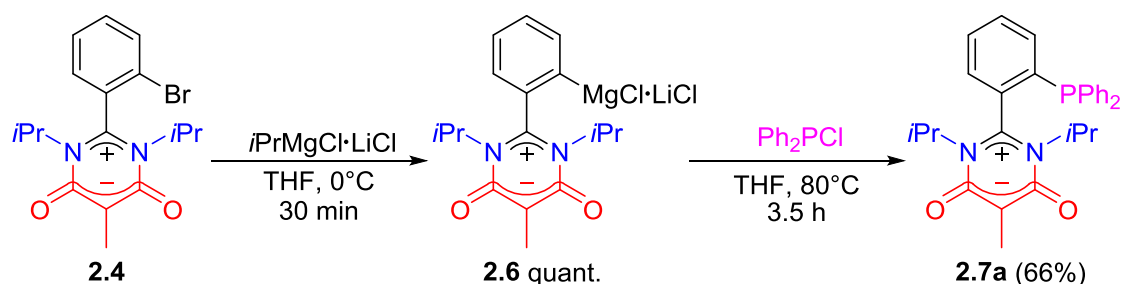


Schéma 2.II.6 : Synthèse de la phosphine **2.7a** par transmétallation.

e) Limites de la voie A

Cette voie de synthèse permet d'obtenir la 2-LudoPhos(Ph,*i*Pr) **2.7a** de manière efficace avec un rendement global de l'ordre de 20%. Cependant, cette synthèse a l'inconvénient

⁵ (a) A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 159; (b) F. Kopp, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2288; (c) A. Krasovskiy, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333.

d'être longue et peu modulaire, puisque présentant de nombreuses étapes et purifications. Cette voie est donc peu adaptée à la création rapide d'une librairie de ligands. Nous avons donc décidé de développer une voie de synthèse plus rapide et modulaire (voie B) qui est présentée ci-après.

2. Voie B

a) Stratégie de synthèse

Alors que la dernière étape de la première voie reposait sur l'introduction de l'unité phosphino, la deuxième stratégie de synthèse est basée sur la cyclisation de la bétaine de pyrimidinium en tant que dernière étape (Schéma 2.II.7).

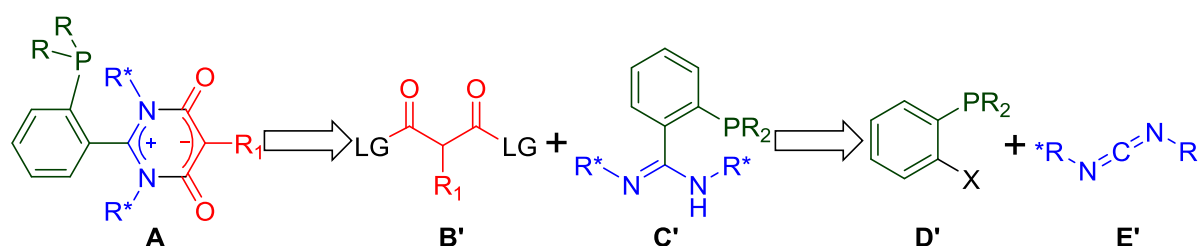


Schéma 2.II.7 : Analyse rétrosynthétique de la voie B.

La formation du ligand cible **A** reposerait alors sur une réaction de cyclisation entre un dérivé d'acide malonique monosubstitué activé **B'** et l'amidine **C'** (Schéma 2.II.7). Cette amidine serait obtenue par couplage entre l'(o-halogénophényl)phosphine **D'** et le carbodiimide **E'**. Le choix des carbodiimides chiraux comme réactifs clés de cette stratégie a été motivé par le fait qu'ils sont facilement obtenus en deux étapes à partir des amines énantiopures commerciales correspondantes,⁶ soit par formation de l'urée puis déshydratation,⁷ soit par passage à la thiourée et désulfuration.⁸ Un exemple de formation d'un tel carbodiimide sera présenté dans le paragraphe c).

Les principaux avantages de cette voie de synthèse seraient sa rapidité et sa modularité. En effet, la phosphine **A** serait obtenue à partir de trois synthons (**B'**, **D'**, **E'**) facilement accessibles.

⁶ Pour une revue sur la chimie des carbodiimides, voir : F. Kurzer, K. Douraghi-Zadeh, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 107.

⁷ Voir par exemple : (a) T. Schlama, V. Gouverneur, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7047; (b) R. Ballini, D. Fiorini, R. Maggi, P. Righi, G. Sartori, R. Sartorio, *Green Chem.* **2003**, 5, 396.

⁸ Voir par exemple : (a) R. Chinchilla, C. Najera, P. Sanchez-Agullo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1393; (b) T. Shibaruma, M. Shiono, T. Mukayama, *Chem. Lett.* **1977**, 575.

b) Synthèse des (o-bromophényl)phosphines

Ces réactifs sont synthétisés par une procédure initialement développée par M. Tamm⁹ et décrite en détails par D. Bourissou (Schéma 2.II.8).¹⁰

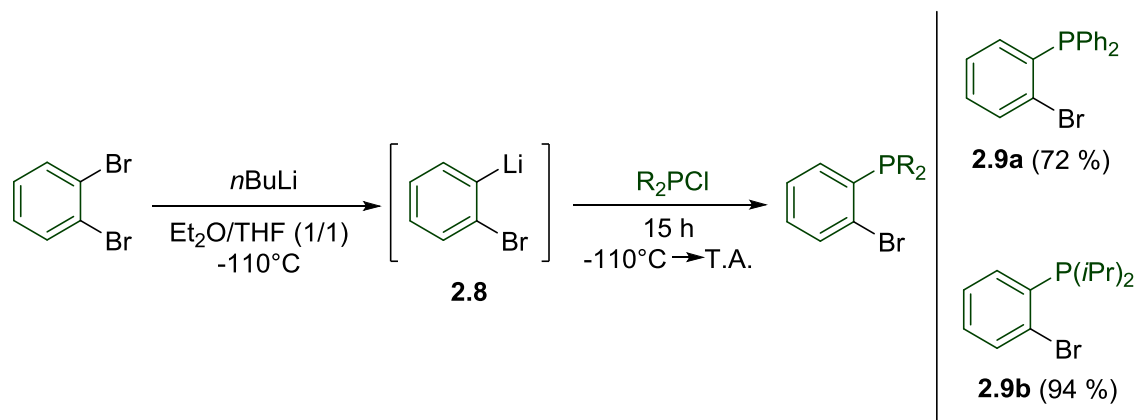


Schéma 2.II.8 : Synthèse des (o-bromophényl)phosphines.

L'organolithien **2.8** est obtenu par monolithiation du o-dibromobenzène à -110°C. Cette réaction doit être réalisée avec précaution et avec un contrôle strict de la température afin d'éviter la formation du benzyne à partir de **2.8** qui entraîne une décomposition de ce dernier. L'intermédiaire **2.8** réagit avec la chlorodiphénylphosphine Ph_2PCl ou la chlorodiisopropylphosphine $i\text{Pr}_2\text{PCl}$ pour donner respectivement la (o-bromophényl)diphénylphosphine **2.9a** et la (o-bromophényl)diisopropylphosphine **2.9b** avec de bons rendements. Cependant, les chlorophosphines plus encombrées, telles que la chlorodi(*tert*-butyl)phosphine $t\text{Bu}_2\text{PCl}$, n'ont pas pu être introduites par cette méthode, probablement dû au fait que le lithien **2.8** se décompose avant de substituer la chlorophosphine.

c) Synthèse d'un carbodiimide chiral : bis[(S)-1-phényléthyl]carbodiimide (**2.11**)

Dans le but d'obtenir des exemples chiraux du ligand développé nous avons synthétisé un carbodiimide chiral à partir d'une amine énantio pure. Notre choix s'est porté sur la (S)-1-phényléthylamine qui est disponible commercialement pour un coût raisonnable, et sur la déshydratation de l'urée **2.10** qui nous semblait l'approche la plus facile et efficace (Schéma 2.II.9). Dans un premier temps, l'urée **2.10** est obtenue avec un rendement de 77% par condensation de deux équivalents de (S)-1-phényléthylamine sur le carbonate de diéthyle, à 130°C en l'absence de solvant, en présence d'un catalyseur basique, le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène (TBD).^{7b} L'urée **2.10** est ensuite déshydratée par l'action du

⁹ M. Tamm, B. Dreier, K. Baum, T. Lügger, T. Pape, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 677, 1.

¹⁰ S. Bontemps, H. Gornitzka, G. Bouhadir, K. Miqueu, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1611.

chlorure de (dichlorométhylène)diméthylammonium pour donner le carbodiimide **2.11** voulu avec un rendement de 71% et sur une échelle de plusieurs grammes.^{7a}

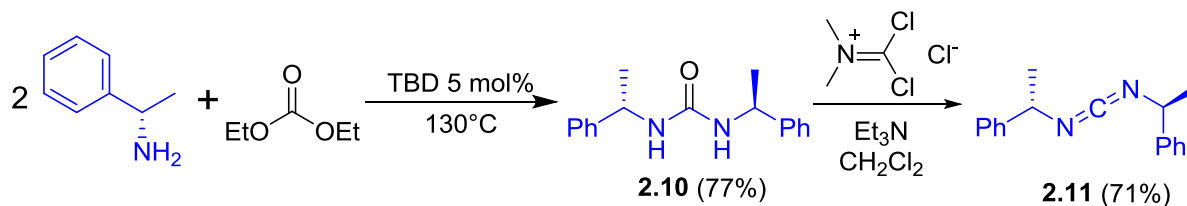


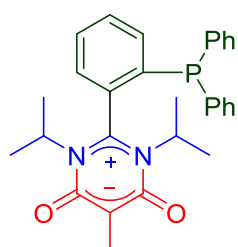
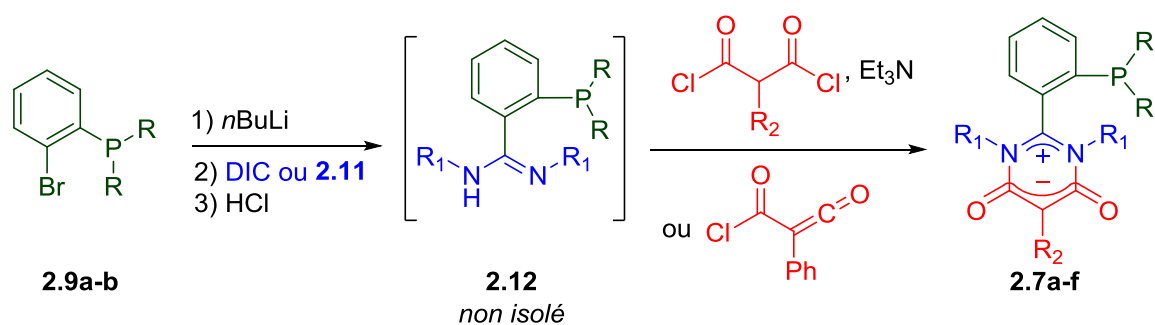
Schéma 2.II.9 : Synthèse du bis[(S)-1-phényléthyl]carbodiimide.

d) Synthèse « one-pot » des 2-LudoPhos

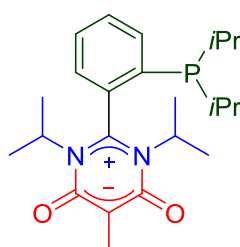
Les ligands cibles sont synthétisés en trois étapes par une procédure « one-pot » séquentielle à partir des (*o*-bromophényl)phosphines **2.9** (Schéma 2.II.10). Premièrement, l'échange brome-lithium en position *ortho* est réalisé par réaction entre les phosphines **2.9** et un équivalent de *n*BuLi dans l'éther diéthylique. Les phosphines lithiées correspondantes précipitent au cours de la réaction et sont isolées après filtration sous forme de solides blancs stables à température ambiante.¹¹ L'addition nucléophile, dans le THF, de ces dernières sur les carbodiimides conduit après reprotonation avec HCl aux amidines **2.12** correspondantes. Ces composés sont ensuite utilisés directement dans l'étape de cyclisation avec les dichlorures de malonyle monosubstitués, dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine. Ces réactions peuvent être facilement suivies par RMN ³¹P. Il est important de noter que l'étape de protonation s'avère cruciale pour cette séquence réactionnelle. En effet, un couplage entre les amidinates basiques et les dérivés des chlorures de malonyle conduit à une quantité importante de produits de décomposition, probablement due à une déprotonation de la partie malonyle. Cette étape de reprotonation s'avère d'ailleurs inutile lors du couplage avec le réactif phénylchlorocarbonylcétène, puisque ce dernier ne comporte plus de protons acides, validant ainsi notre hypothèse. Les phosphines **2.7a-f** ont été isolées avec des rendements allant de 10 à 45 % après purification sur colonne de chromatographie.

Les différentes phosphines synthétisées se présentent toutes sous forme de poudres légèrement colorées allant du jaune au vert pâle. Ces composés sont totalement stables à l'air à l'état solide, aucune trace d'oxyde de phosphine n'étant observée sur les spectres RMN ³¹P après deux ans à température ambiante, mais elles restent modérément sensibles à l'oxydation en solution.

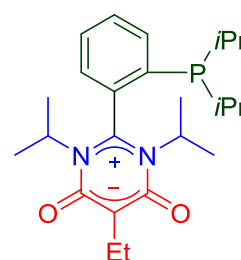
¹¹ M. Sircoglou, M. Mercy, N. Saffon, Y. Coppel, G. Bouhadir, L. Maron, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3454.



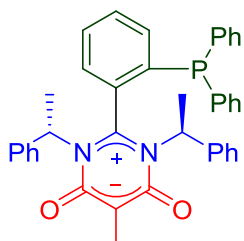
2.7a (39%)



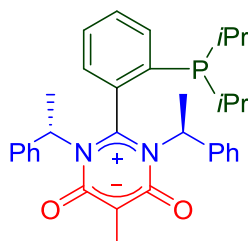
2.7b (42%)



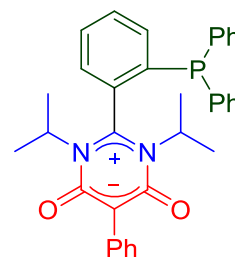
2.7c (45%)



2.7d (22%)



2.7e (41%)



2.7f (14%)

DIC : N,N'-diisopropylcarbodiimide

Schéma 2.II.10 : Synthèse one-pot, multi composants des 2-LudoPhos 2.7a-f.

Sur ces quelques exemples et au vu de sa rapidité et de sa simplicité, il apparaît que cette stratégie est très prometteuse pour le développement rapide d'une librairie de ligands. La modularité du ligand 2-LudoPhos prend alors tout son sens, puisqu'elle combine trois briques moléculaires soit commerciales, soit aisément accessibles en peu d'étapes à partir des produits commerciaux.

III. Etudes structurales et conformationnelles des 2-LudoPhos

La structure tridimensionnelle et la dynamique conformationnelle des ligands jouent un rôle primordial en catalyse homogène et en particulier en catalyse asymétrique, puisqu'un transfert de chiralité efficace est obtenu lorsque la sphère de coordination est discriminée de manière claire et précise. Nous avons ainsi entrepris une étude des phosphines 2-LudoPhos en phase solide et en solution. Dans un premier temps, l'étude complète structurale et

dynamique a été réalisée sur les représentants achiraux **2.7a-b** de cette famille, puis nous discuterons de la structure radiocristallographique de la phosphine chirale **2.7d**.

1. Etudes des phosphines achirales 2.7a-b

a) Structure moléculaire en phase solide

Des monocristaux de **2.7a** et **2.7b** de qualité suffisante pour une analyse par diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente de pentane dans une solution de ces phosphines dans le CH₂Cl₂. Les structures moléculaires de **2.7a** et **2.7b** sont représentées en Figure 2.III.1 et Figure 2.III.2 respectivement, et les longueurs de liaisons et angles sélectionnés sont rassemblés dans le Tableau 2.III.1 et le Tableau 2.III.2.

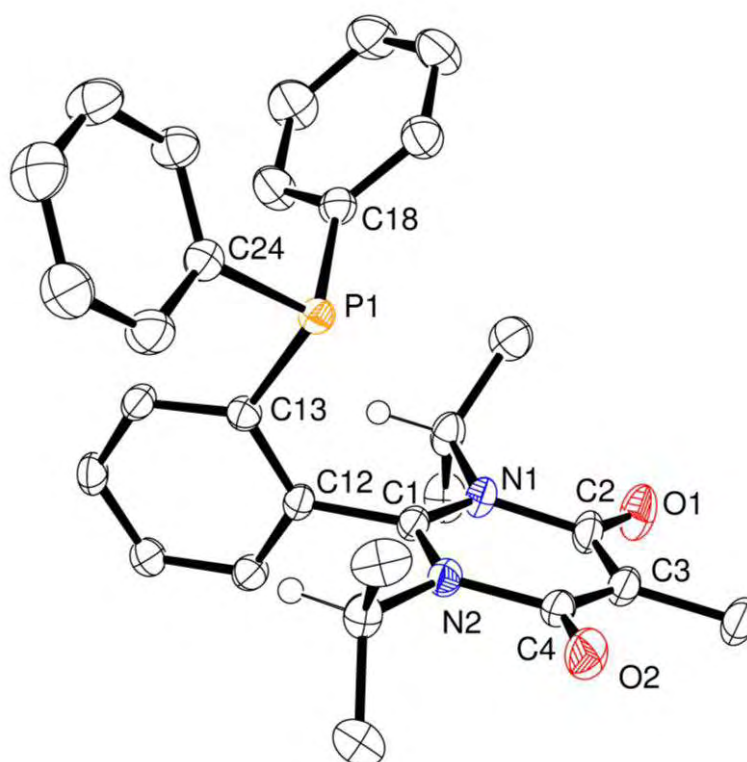


Figure 2.III.1 : Structure moléculaire de la phosphine 2.7a (ellipsoïdes dessinés à 50% de probabilité). Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été omis excepté ceux des groupes N-isopropyles.

Longueurs de liaison (Å)		Angles (deg)	
C1-N1	1.3372(16)	N1-C1-N2	120.99(10)
C1-N2	1.3345(15)	C1-N2-C4	121.93(10)
N1-C2	1.4522(15)	C1-N1-C2	121.81(10)
N2-C4	1.4510(15)	C3-C2-N1	115.93(11)
C2-C3	1.3926(18)	C3-C4-N2	115.77(11)
C3-C4	1.399(2)	C2-C3-C4	122.95(11)
C2-O1	1.2296(17)	N1-C1-C12-C13	100.16
C4-O2	1.2355(16)		
P1-C13	1.8382(13)		
P1-C18	1.8305(13)		
P1-C24	1.8386(13)		

Tableau 2.III.1 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 2.7a.

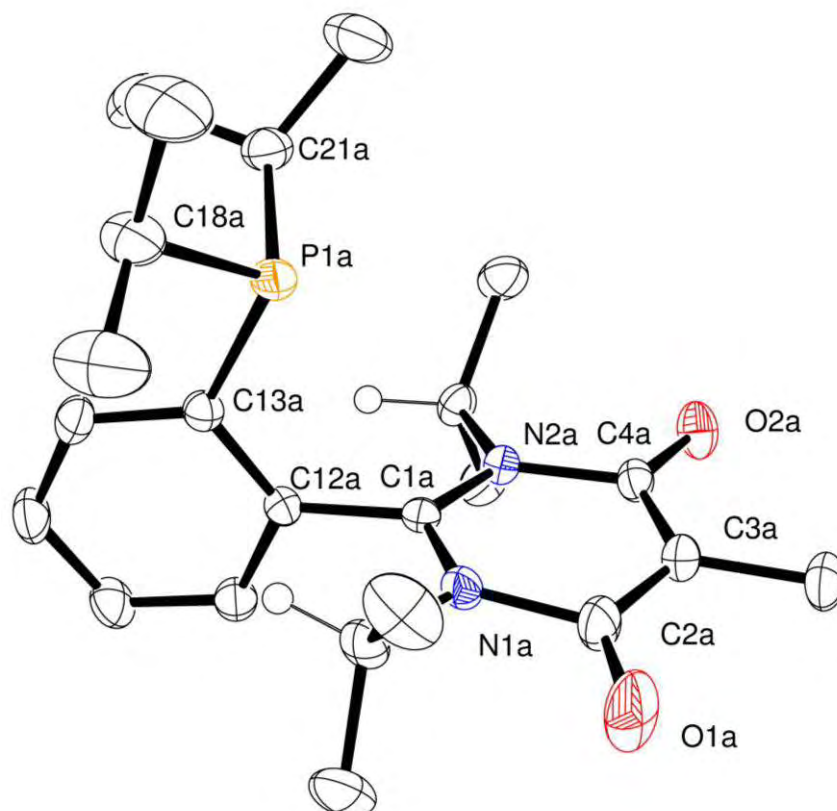


Figure 2.III.2 : Structure moléculaire de la phosphine 2.7b (ellipsoïdes dessinés à 50% de probabilité). Cette dernière cristallise sous forme de deux molécules indépendantes par maille, possédant des mesures structurales quasi-identiques. Seule la molécule A est représentée. Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été omis excepté ceux des groupes N-isopropyles.

Longueurs de liaison (Å)		Angles de liaison (deg)	
C1a-N1a	1.3388(17)	N1a-C1a-N2a	120.88(10)
C1a-N2a	1.3344(15)	C1a-N2a-C4a	121.79(10)
N1a-C2a	1.4512(17)	C1a-N1a-C2a	121.82(11)
N2a-C4a	1.4554(15)	C3a-C2a-N1a	115.85(11)
C2a-C3a	1.3914(19)	C3a-C4a-N2a	116.05(10)
C3a-C4a	1.3951(19)	C2a-C3a-C4a	122.86(11)
C2a-O1a	1.2306(18)	N1a-C1a-C12a-C13a	90.86
C4a-O2a	1.2311(15)		
P1a-C13a	1.8421(13)		
P1a-C18a	1.8609(15)		
P1a-C21a	1.8725(16)		

Tableau 2.III.2 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 2.7b.

L'étude radiocristallographique de **2.7a** et **2.7b** permet d'aboutir aux conclusions suivantes quant à leur structure :

Comme observé précédemment sur les carbènes N-hétérocycliques *malonNHC* dérivant des bétaines de pyrimidinium,² cet hétérocyclique mésoionique est presque parfaitement plan et est constitué de deux systèmes indépendants. Le premier système à 4 électrons est localisé sur la partie amidinium NCN. La conjugaison au sein de ce système est mise en évidence par des longueurs équivalentes pour les liaisons C1-N1 (1.3372(16) Å) et C1-N2 (1.3345(15) Å). Sur ce système est greffé un deuxième système à 6 électrons constitué par le squelette malonate. Comme précédemment, la délocalisation est mise en exergue par des longueurs respectivement équivalentes pour les liaisons C2-C3 (1.3926(18) Å) et C3-C4 (1.399(2) Å), et pour les liaisons C2-O1 (1.2296(17) Å) et C4-O2 (1.2355(16) Å). Ces deux systèmes sont liés *via* les liaisons N1-C2 et N2-C4, respectivement de 1.4522(15) Å et de 1.4510(15) Å, qui sont beaucoup plus longues que des liaisons N-C de type amide (1.32-1.34 Å) et plutôt comparables à des liaisons simples de type C_{sp}³-N_{sp}² (1.45-1.47 Å).¹² L'interaction électronique entre l'unité anionique malonate et l'unité cationique amidinium peut ainsi être considérée comme négligeable. Toutes ces données apportent une preuve supplémentaire de la nature zwitterionique des bétaines de pyrimidinium.

De manière analogue aux phosphines de type Buchwald, les plans du cycle aryle du groupe 2-(PR₂)Ph et du cycle bétaine de pyrimidinium sont quasiment orthogonaux (angles dièdres N1-C1-C12-C13 : 100.16° pour **2.7a**, N1a-C1a-C12a-C13a : 90.86° pour **2.7b**), et la paire libre de l'atome de phosphore pointe au-dessus de l'hétérocycle. Finalement, la conformation des groupes isopropyles sur les atomes d'azote est telle que la liaison C-H pointe en direction de l'aryle du groupe phosphine. Cet arrangement particulier et commun aux deux phosphines a très vraisemblablement une origine stérique et résulte de la minimisation des répulsions stériques entre les différents groupes.

Ces résultats obtenus expérimentalement nous permettent de valider le design de nos ligands comme analogues structuraux des phosphines de Buchwald à l'état solide. L'étude de la dynamique de ces conformations en solution est décrite ci-dessous.

¹² F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R.J. Taylor, *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1.

b) Caractérisation de **2.7b** en solution

Dans cette partie, nous discuterons de la conformation en solution de cette famille de phosphines, en réalisant une étude RMN complète sur le représentant **2.7b**.

Le spectre RMN ^1H de **2.7b** a été dans un premier temps enregistré (fréquence du spectromètre 500 MHz) à 25°C dans le chloroforme deutérié dégazé. Ce spectre est représenté sur la Figure 2.III.3.

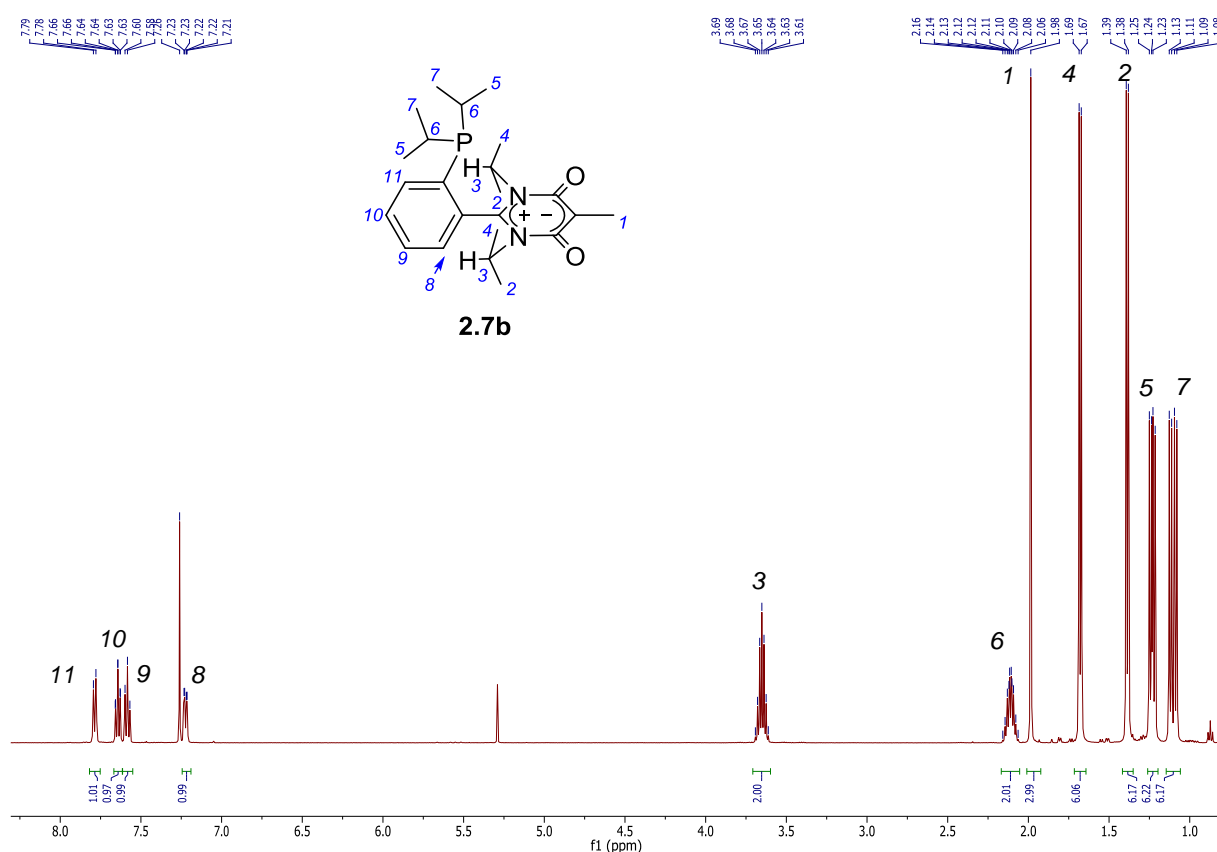


Figure 2.III.3 : Spectre RMN ^1H de la phosphine **2.7b**.

Plusieurs points sont à remarquer dans ce spectre. Cette molécule présente clairement un plan de symétrie qui rend équivalents deux à deux les deux groupes N-*i*Pr et les deux groupes P-*i*Pr. Ceci est reflété par exemple dans le spectre RMN ^1H par un seul signal pour les deux protons N-CH(CH₃)₂ (signal 3) et une seule résonance pour les protons P-CH(CH₃)₂ (signal 6). Ce plan est orthogonal au plan de la bétaine de pyrimidinium et passe par l'atome de phosphore. Les groupes méthyles des isopropyles de la bétaine de pyrimidinium, comme ceux de la partie phosphine, sont diastéréotopes. Le singulet à $\delta = 1.98$ ppm est attribué au méthyle en position 5 de l'hétérocycle.

Une autre interrogation à laquelle il convient de répondre concerne la dynamique conformationnelle des groupes isopropyles substituant les azotes, qui est de première

importance si nous voulons développer des ligands chiraux efficaces. Nous pouvons tout d'abord remarquer que les signaux 2, 3, et 4 des substituants des azotes du cycle de la bétaine de pyrimidinium sont fins et résolus à 25°C (Figure 2.III.3). La rotation autour de la liaison C-N est donc soit bloquée dans une conformation, ce qui confirmerait notre hypothèse de travail, soit très rapide à l'échelle de temps de la RMN. En effet, ces signaux se retrouveraient élargis si la rotation autour de la liaison N-C se trouvait dans un régime intermédiaire.¹³

Afin de vérifier cette hypothèse, une étude RMN à température variable a été réalisée entre - 60°C et 55°C (Figure 2.III.4). Sur cet intervalle de température, aucune modification du spectre RMN ¹H de **2.7b** n'est observée. En particulier, les signaux 2, 3 et 4 correspondant aux protons des groupes N-*i*Pr ne bougent pas. Il n'y a donc pas de modification de l'environnement chimique de ces groupes de protons sur l'intervalle de température étudié. Ce résultat tend à confirmer l'hypothèse d'une seule conformation bloquée.

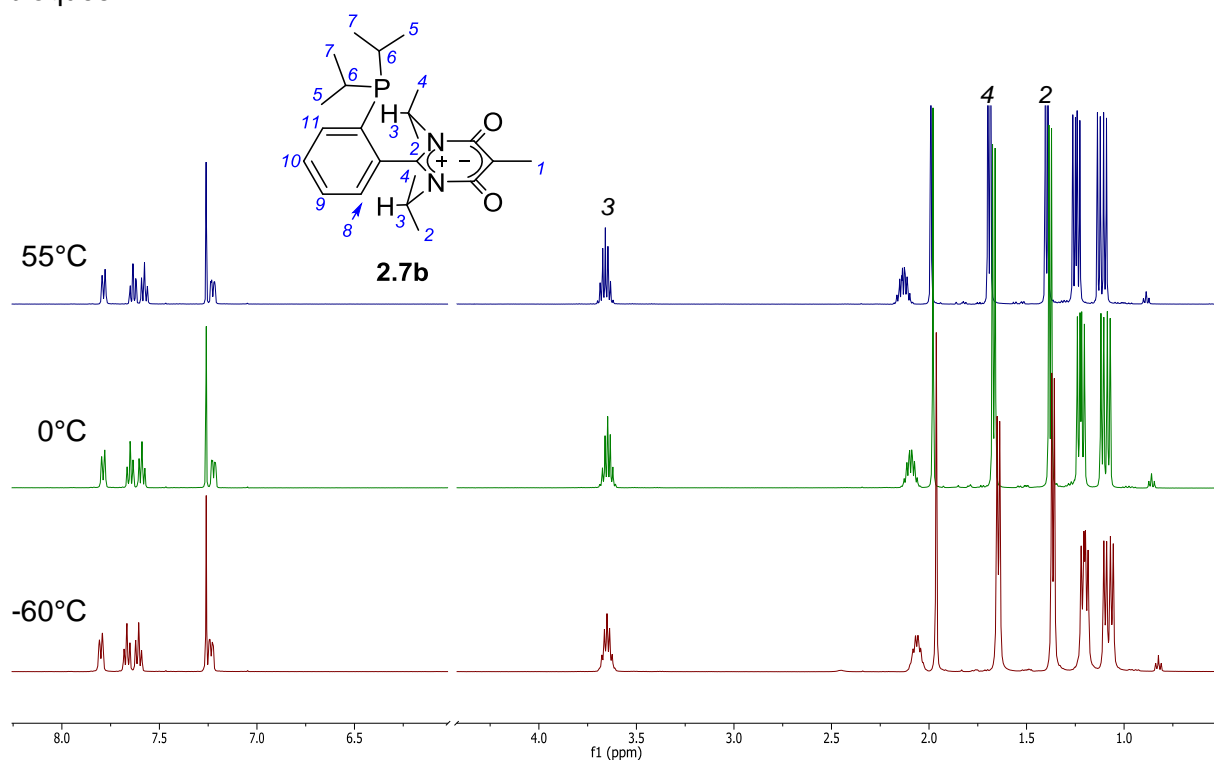
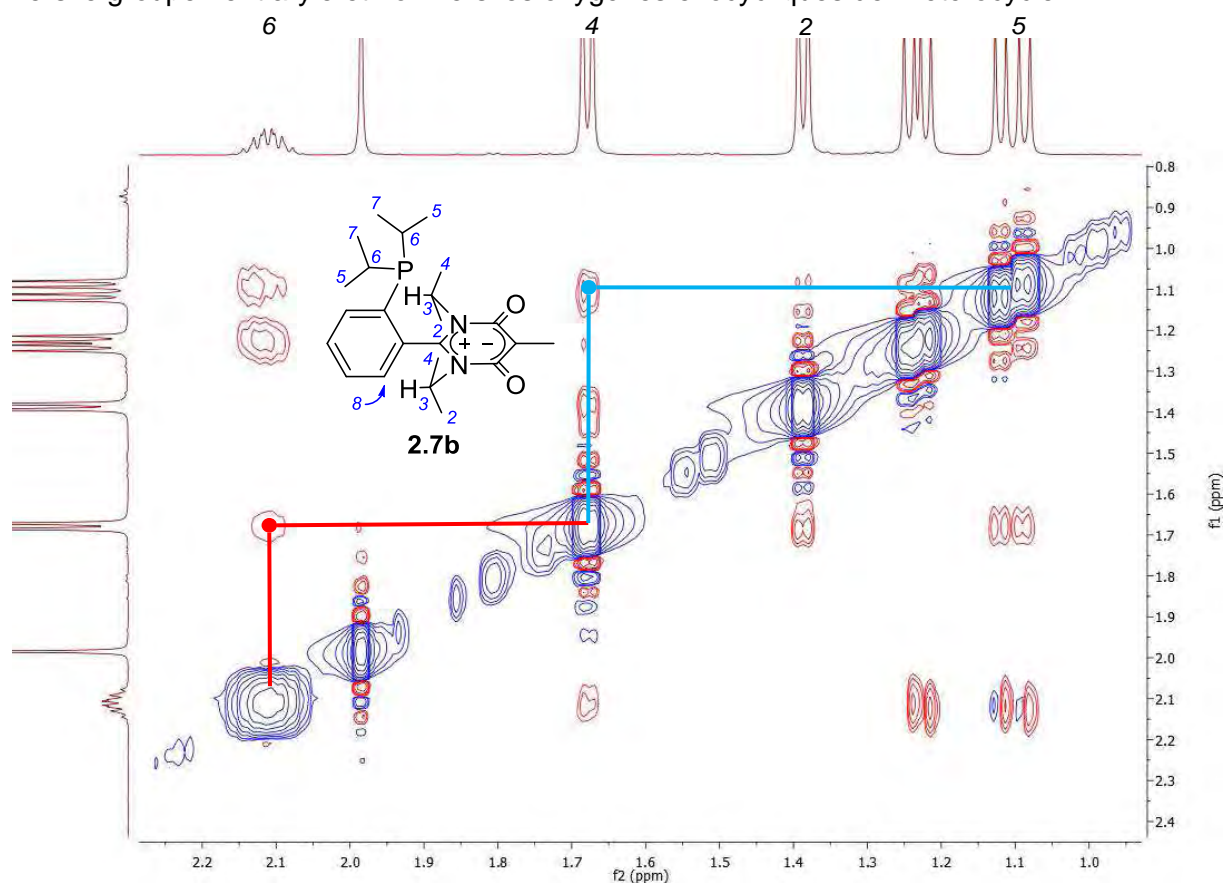


Figure 2.III.4 : Spectre RMN 1H à température variable de **2.7b** (CDCl₃, 500 MHz).

¹³ H. Friebolin, *Basic One- and Two- Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH, New York, **1991**.

Pour confirmer cette première observation, nous avons alors effectué des expériences RMN ROESY montrant les corrélations dipolaires à travers l'espace (Figure 2.III.5).¹⁴ Ces expériences ont été réalisées à trois températures différentes (-60°C, 25°C et 55°C) et conduisent aux mêmes conclusions. Les résultats de ces expériences montrent clairement que l'un des groupes méthyles de chaque substituant N-*i*Pr corrèle avec le proton P-CHMe₂ (tache de corrélation rouge entre les protons 4 et 6) et l'un des méthyles de la partie phosphine (tache de corrélation bleue entre 4 et 5). En revanche, ce méthyle (signal 4) ne corrèle pas avec les protons du cycle aromatique. Ces observations nous indiquent que ce groupe est proche de la partie phosphine et qu'il est éloigné des protons de l'aromatique. Il est donc inclus dans le demi-espace délimité par le plan du cycle de la bétaine de pyrimidinium et contenant l'atome de phosphore. Le deuxième méthyle des groupes N-*i*Pr (signal 2) corrèle uniquement avec le proton 8 de la partie aromatique (tache de corrélation verte entre 2 et 8) et ne corrèle pas avec la partie phosphine. Il est donc inclus dans le demi-espace opposé à l'atome de phosphore. Le proton N-CHMe₂ 3 corrèle avec le proton aromatique 8 (tache de corrélation violette) et la partie phosphine (taches de corrélation orange et noire). Ceci indique que les liaisons C-H des substituants isopropyles pointent bien vers le groupement aryle et non vers les oxygènes exocycliques de l'hétérocycle.



¹⁴ T. D. W. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Elsevier, Oxford, **2004**.

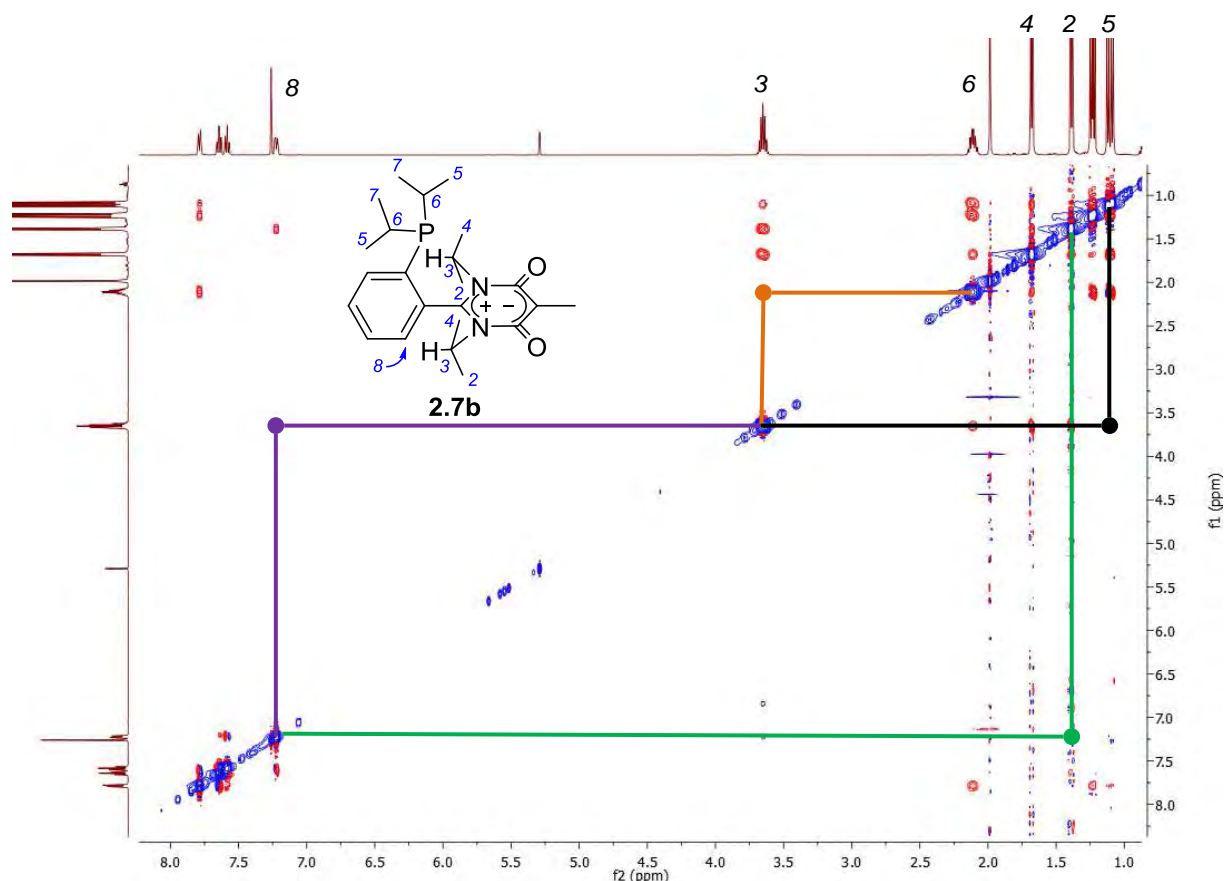


Figure 2.III.5 : Spectre RMN 2D ROESY du composé **2.7b** à 25°C (CDCl₃, 500 MHz).

Ces expériences RMN 2D confirment ainsi que la conformation des phosphines libres **2.7a-b** observée en phase solide est maintenue en solution, mais surtout qu'elle reste bloquée sans qu'aucune dynamique conformationnelle n'ait pu être observée. Des substituants plus encombrants que les isopropyles de type CHR¹R² bloqueront d'autant plus la rotation autour de la liaison N-C, cette conformation sera donc à plus forte raison imposée (la liaison CH vers le groupe aryle) et figée.¹⁵ Ce résultat peut donc être généralisé à l'ensemble des phosphines et en particulier aux composés chiraux.

2. Etude radiocristallographique de la phosphine chirale **2.7d**

En vue d'établir la structure moléculaire d'un exemple chiral de cette famille de ligands, le composé **2.7d** a été cristallisé. Des cristaux de taille et de qualité suffisante pour une analyse par diffraction des rayons X sont obtenus par diffusion lente de pentane dans une solution de **2.7d** dans CH₂Cl₂.

¹⁵ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Chimie Organique Avancée* (version française), DeBoeck Université, Paris, 1996.

La structure moléculaire de **2.7d** est représentée sur la Figure 2.III.6, les données structurales sont rassemblées dans le Tableau 2.III.3.

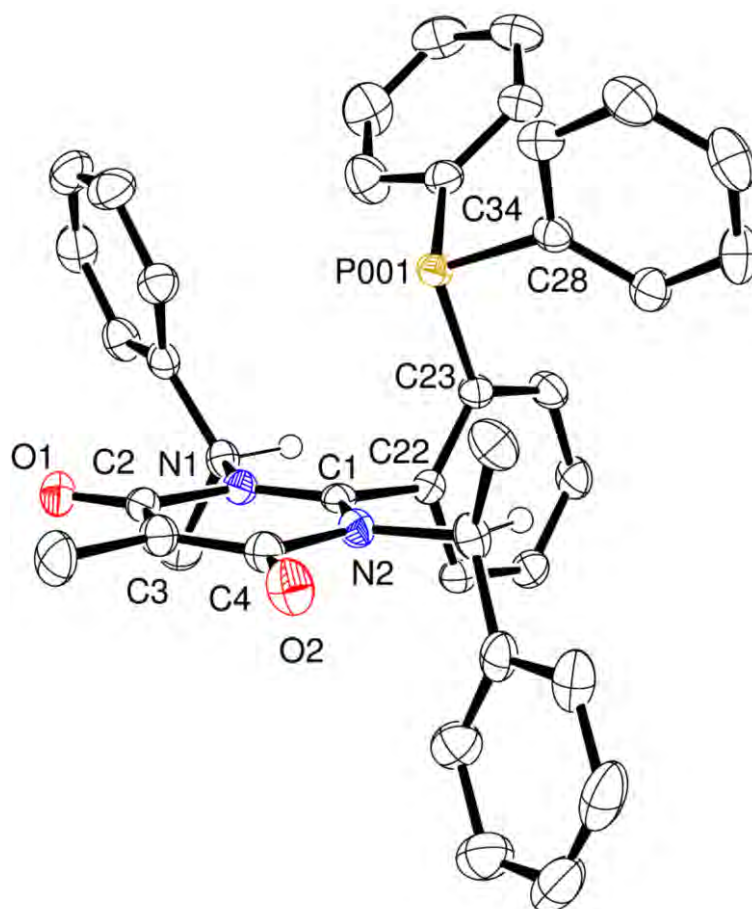


Figure 2.III.6 : Structure moléculaire de la phosphine 2.7d (ellipsoïdes dessinés à 50% de probabilité). Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été omis excepté ceux des groupes N-isopropyles.

Longueurs de liaison (Å)		Angles de liaison (deg)	
C1-N1	1.3323(15)	N1-C1-N2	120.42(10)
C1-N2	1.3342(15)	C1-N2-C4	122.21(10)
N1-C2	1.4616(15)	C1-N1-C2	122.90(10)
N2-C4	1.4626(15)	C3-C2-N1	115.29(10)
C2-C3	1.4035(18)	C3-C4-N2	116.11(11)
C3-C4	1.3906(18)	C2-C3-C4	122.99(11)
C2-O1	1.2256(15)	N1-C1-C22-C23	88.89
C4-O2	1.2316(16)		
P001-C23	1.8387(12)		
P001-C28	1.8269(13)		
P001-C34	1.8367(13)		

Tableau 2.III.3 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 2.7d.

L'analyse radiocristallographique montre que les groupements phényles des substituants chiraux ((S)-1-phényléthyle) du cycle bétaine de pyrimidinium pointent dans deux demi-espaces opposés, délimités par le plan du cycle bétaine de pyrimidinium. Cette structure moléculaire confirme que la partie bétaine de pyrimidinium est de symétrie C_2 à l'état solide et en solution, la rotation des substituants chiraux autour de la liaison étant bloquée. L'espace chiral induit par la bétaine de pyrimidinium est donc particulièrement bien défini. Cette caractéristique en ferait donc un ligand potentiellement très prometteur dans le cadre de la catalyse asymétrique.

IV. Chimie de coordination des 2-LudoPhos et applications en catalyse

Nous avons précédemment décrit la synthèse de cette famille de ligands. Nous allons maintenant détailler leur chimie de coordination et leur application en catalyse homogène. Nous détaillerons tout d'abord la complexation de ces ligands sur du palladium(II) ainsi que leur emploi dans la réaction catalytique de Suzuki-Miyaura. Ensuite, nous décrirons la complexation de ces phosphines sur de l'or(I) et leur application en catalyse de cycloisomérisation.

1. *Synthèse et caractérisation d'un complexe de palladium(II) et applications en catalyse*

a) Synthèse et caractérisation d'un complexe de palladium(II)

Le complexe **2.13** est synthétisé par une procédure classique de complexation, qui consiste en une réaction entre la phosphine **2.7b** et un demi-équivalent du dimère $[PdCl(allyl)]_2$ dans CH_2Cl_2 à température ambiante (Schéma 2.IV.1). La formation de ce complexe est établie par l'apparition d'un signal large à $\delta = 60.8$ ppm dans le spectre RMN ^{31}P du milieu réactionnel. Le composé **2.13** est obtenu avec un rendement de 48% après purification par chromatographie sur colonne de silice et cristallisation.

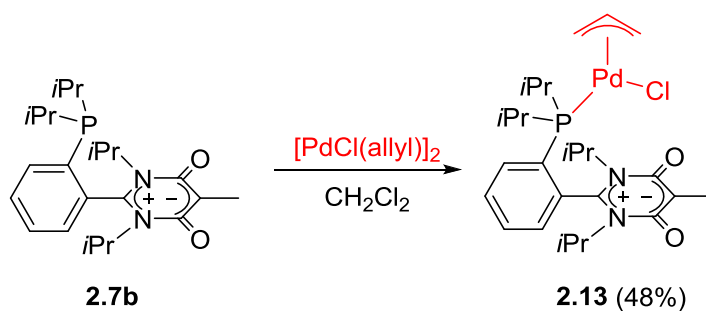


Schéma 2.IV.1 : Préparation du complexe de palladium(II) 2.13.

Le complexe **2.13** a été entièrement caractérisé par RMN. Il est intéressant de noter que les spectres RMN ^1H et ^{13}C présentent un jeu de signaux bien définis correspondant à ce composé. Par contre, on peut remarquer sur le spectre RMN ^{31}P qu'en plus du signal à $\delta = 60.8$ ppm correspondant au composé **2.13**, un singulet d'intensité très faible à $\delta = -3.3$ ppm attribué à la phosphine libre **2.7b** est toujours présent. Ce signal étant observé après purification par chromatographie et également après cristallisation, il ne peut donc pas correspondre à une pollution du complexe **2.14** par son précurseur **2.7b**. Ce résultat suggère l'existence d'un équilibre, en solution, entre la phosphine libre **2.7b** et le complexe **2.13**.

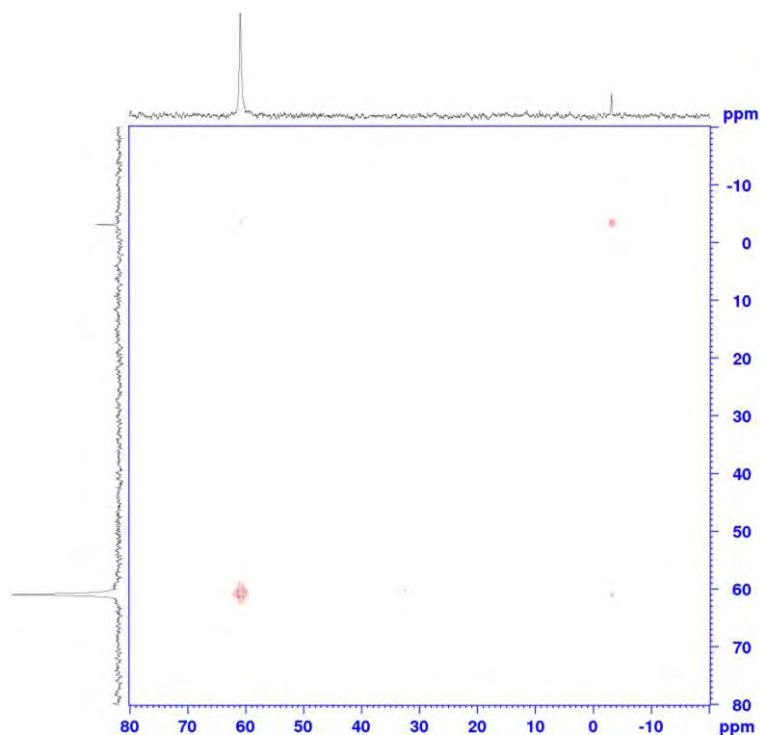


Figure 2.IV.1 : Spectre RMN 2D EXSY ^{31}P - ^{31}P du composé 2.13 à 25°C (CDCl_3 , 202 MHz).

Cette hypothèse a pu être confirmée par une expérience RMN 2D EXSY ^{31}P - ^{31}P (Figure 2.IV.1). Cette séquence permet de visualiser les mécanismes d'échange entre des espèces présentant des fréquences de résonance différentes par des cartes 2D.¹⁴ La tache de

corrélation entre le signal correspondant au complexe **2.13** et celui attribué à la phosphine **2.7b** met en évidence un mécanisme d'échange entre ces deux composés. Ces deux espèces sont donc bien en équilibre.

Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente de pentane dans une solution du complexe **2.13** dans CH_2Cl_2 . La structure moléculaire de **2.13** est représentée dans la Figure 2.IV.2 et les longueurs de liaison et angles sélectionnés sont rassemblés dans le Tableau 2.IV.1.

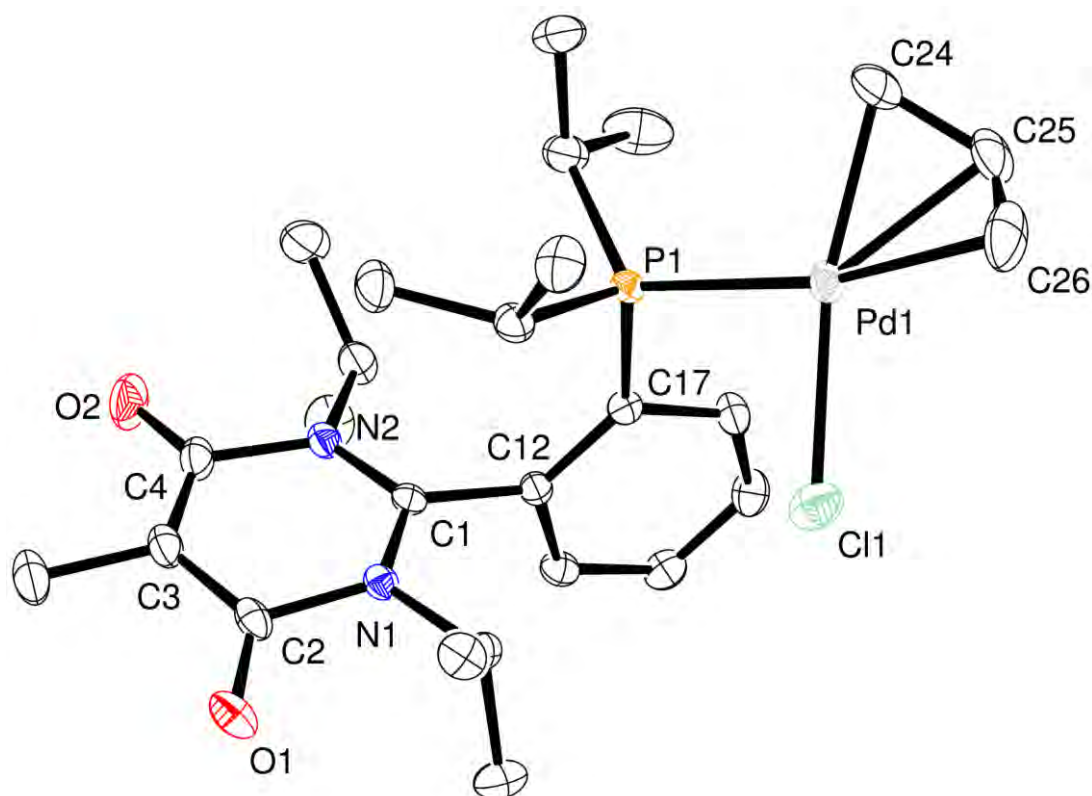


Figure 2.IV.2 : Structure moléculaire du complexe de palladium(II) **2.13** (ellipsoïdes tracés à 50% de probabilité). Les atomes d'hydrogène ont été supprimés pour plus de clarté.

Longueurs de liaison (Å)		Angles de liaison (deg)	
P1-Pd1	2.3148(4)	P1-Pd1-Cl1	90.819(16)
Pd1-Cl1	2.3808(5)	P1-Pd1-C24	103.21(6)
Pd1-C24	2.112(2)	P1-Pd1-C25	140.09(7)
Pd1-C25	2.1567(18)	P1-Pd1-C26	164.48(6)
Pd1-C26	2.2053(19)	C24-Pd1-C26	67.92(9)
C24-C25	1.420(3)	C26-Pd1-Cl1	97.45(7)
C25-C26	1.370(4)	C12-C17-P1-Pd1	141.68

Tableau 2.IV.1 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour **2.13**

L'analyse radiocristallographique de ces cristaux montre, de façon inattendue, qu'à l'état solide le fragment PdCl(allyl) se situe à l'opposé du cycle de la bétaine de pyrimidinium avec un angle dièdre C12-C17-P1-Pd1 de 141.68°. Cette conformation est probablement due à une forte répulsion stérique entre ce fragment métallique relativement encombrant et les substituants isopropyles des atomes d'azote. Ces derniers présentent la même conformation que dans la phosphine libre **2.7b**. Le centre métallique adopte une configuration plan-carré distordue typique des complexes de palladium(II) η^3 -allyl. Les longueurs des liaisons et les valeurs des angles sont similaires à celles reportées dans la littérature pour des complexes [PdCl(allyl)(L)] similaires.¹⁶ La liaison Pd1-C26 de 2.2053(19) Å pour le carbone en *trans* du phosphore est significativement plus longue que la liaison Pd1-C24 (2.112(2) Å) pour le carbone en *trans* du ligand chloro, ce qui indique l'influence *trans* exercée par le ligand phosphine.

b) Application en couplage croisé de Suzuki-Miyaura catalysé au palladium

i. Rappel bibliographique

La réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura catalysée au palladium permet de former une nouvelle liaison C-C entre un dérivé organoboronique et un halogénure ou un pseudo-halogénure organique. Ce couplage fut découvert en 1979 par A. Suzuki et N. Miyaura,¹⁷ et depuis deux décennies est devenu un outil en chimie organique pour ses multiples avantages. L'importance de cette réaction et de façon plus générale l'ensemble des couplages croisés catalysés par le palladium ont conduit à l'attribution du prix Nobel de Chimie en 2010 à Richard Heck, Ei-chi Negishi et à Akira Suzuki.¹⁸

Le mécanisme de cette réaction consiste premièrement en l'addition oxydante d'un halogénure ou pseudo-halogénure d'aryle sur un complexe de palladium(0) qui conduit à la formation de l'intermédiaire **II**. Elle est suivie d'une transméallation avec un dérivé organoboronique puis d'une élimination réductrice. Cette étape finale du cycle catalytique donne le composé biaryle voulu et régénère l'espèce active.

¹⁶ (a) J. Albert, R. Bosque, J. Magali Cadena, S. Delgado, J. Granell, G. Muller, J. I. Ordinas, M. Font Bardia, X. Solans, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2279 ; (b) A. G. Orpen, L. Brammer, F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, S1.

¹⁷ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.

¹⁸ Revue général sur la réaction de Suzuki-Miyaura: (a) J. C. H. Lee, D. G. Hall, in *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions and More* (eds. A. de Meijere, S Bräse and M. Oestreich), Wiley-VCH, Weinheim, **2014** ; (b) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722 ; (c) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 15, 2419 ; (d) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

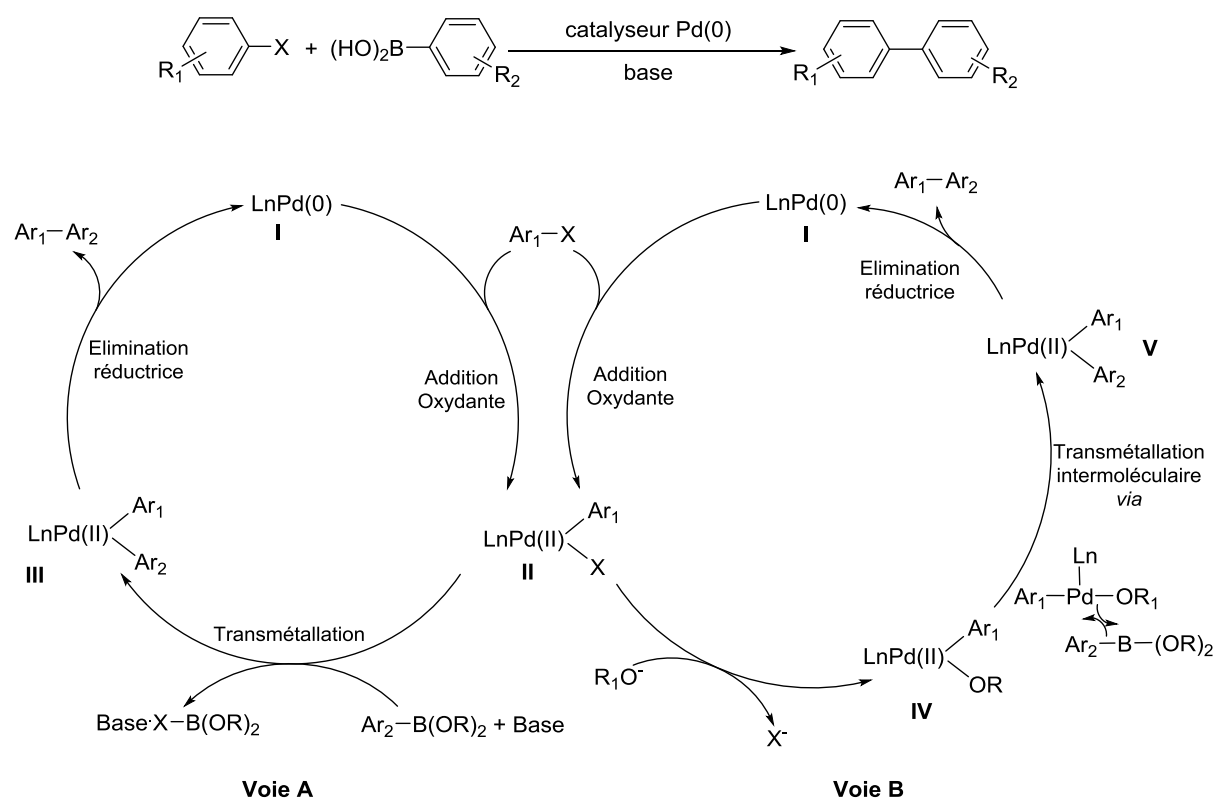


Schéma 2.IV.2 : équation bilan et cycle catalytique communément admis pour la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura

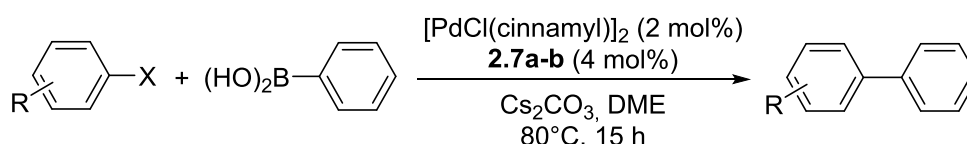
La base dans cette réaction est cruciale et joue un rôle important dans l'étape de transmétallation. Deux mécanismes pour cette étape ont été postulés. Le premier mécanisme postule qu'une attaque nucléophile d'un boronate, obtenu par réaction entre la base et le dérivé organoboronique, conduit à l'intermédiaire **III** (voie A.) Le deuxième suppose que la base déplace l'halogénure de la sphère de coordination pour donner l'intermédiaire **IV**. Cet intermédiaire peut alors réagir avec le dérivé organoboronique neutre *via* un intermédiaire à quatre centres pour obtenir l'intermédiaire **V** (voie B). Des études récentes, du groupe de C. Amatore et de A. Jutand, montrent que la réaction de Suzuki-Miyaura procède suivant la voie B dans le cas de l'utilisation d'une phosphine comme ligand ancillaire et de fluorure ou d'hydroxyde comme base.¹⁹

¹⁹ C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2492; (b) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1379.

ii. Application en catalyse

Nous avons évalué l'utilisation de ces phosphines en catalyse homogène dans la réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura entre des halogénures d'aryles et l'acide phénylboronique. Une rapide évaluation des conditions opératoires en utilisant la phosphine **2.7b** comme ligand ancillaire, le 4-chlorotoluène et l'acide phénylboronique comme substrat a été réalisée. Cette optimisation nous a permis de déterminer que l'emploi de Cs₂CO₃ comme base, du DME comme solvant et de [PdCl(cinnamyl)]₂ comme précurseur était le plus adapté pour ce couplage. Le catalyseur est généré *in situ* par complexation de la phosphine (4 mol %) sur [PdCl(cinnamyl)]₂ (2 mol %) lors de la catalyse. Ces conditions sont classiques pour les réactions de couplages croisés au palladium.²⁰

Dans ces conditions expérimentales, les ligands **2.7a** et **2.7b** ont été utilisés pour le couplage de divers halogénures d'aryles avec l'acide phénylboronique. Le Tableau 2.IV.2 rassemble les résultats obtenus.



entrée	ligand	X	R	Rdt (%) ^b
1	2.7a	Br	4-Me	96
2	2.7b	Br	4-Me	97
3	2.7a	Br	4-OMe	88
4	2.7b	Br	4-OMe	90
5	2.7b	Br	2-Me	90
6	2.7a	Cl	4-NO ₂	57
7	2.7b	Cl	4-NO ₂	63
8	2.7b	Cl	4-COMe	26
9	2.7b	Cl	4-Me	<10% conv. ^c

^a Conditions de réaction : halogénure d'aryle (0.5 mmol), acide phénylboronique (1.5 équiv.), Cs₂CO₃ (2.0 équiv.), [PdCl(cinnamyl)]₂ (2 mol%), ligand (4 mol%), DME (0.5 mL), 80°C, 15 h. ^b Les rendements se réfèrent à la moyenne des rendements isolés d'au moins deux essais reproductibles après chromatographie. ^c Conversion déterminée par CPG.

Tableau 2.IV.2 : Couplage de Suzuki-Miyaura catalysé au palladium.

²⁰ (a) R. J. Lundgren, B. D. Peters, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4071 ; (b) G. Li, E. Wang, H. Chen, H Li, Y. Liu, P. G. Wang, *Tetrahedron* **2008**, 64, 9033.

De façon générale, la dialkylarylphosphine **2.7b** riche en électrons est légèrement plus efficace que la triarylphosphine **2.7a** (entrées 1-4, 6, 7). Les deux systèmes donnent de très bons rendements isolés en 4-méthyl et en 4-méthoxybiphényle, respectivement à partir du 4-bromotoluène et du 4-bromoanisole. L'utilisation d'un substrat légèrement plus encombré, comme le 2-bromotoluène, se traduit par une légère diminution de l'activité du système (entrée 2, 5). L'utilisation des chlorures d'aryles comme substrats permet d'estimer les limites de notre système catalytique. Des chlorures d'aryles activés, comme le 4-nitrochlorobenzène ou la 4-chloroacétophénone, sont couplés avec l'acide phénylboronique avec des rendements isolés modérés (entrées 6-8). Par contre l'emploi du 4-chlorotoluène, substrat difficile non activé, conduit à de très faibles conversions (entrée 9). Les performances de notre système sont donc limitées à l'utilisation de chlorures d'aryles activés.

Le ligand **2.7e** a été évalué pour la formation de dérivés binaphtyles à partir du 2-bromonaphtalène mais les rendements et les conversions obtenus après 15 h de réaction se sont révélés faibles (<35%). Notre ligand ne semble donc pas adapté au couplage de substrats très encombrés.

Ces résultats préliminaires en catalyse au palladium permettent de confirmer que ces phosphines sont des ligands ancillaires efficaces en catalyse homogène. La substitution d'un groupe aryle par une bétaine de pyrimidinium n'a donc pas eu d'effet délétère sur les capacités catalytiques de ces phosphines. L'activité modérée des systèmes catalytiques évalués pourrait être améliorée par l'utilisation de phosphines plus encombrées, pour imposer une conformation où le métal est au-dessus de l'hétérocycle et ainsi avoir tous les avantages d'une structure de type Buchwald, et plus donneuses, afin de faciliter l'étape d'addition oxydante.

2. Synthèse et caractérisation d'un complexe d'or(I) et applications en catalyse

a) Synthèse et caractérisation d'un complexe de d'or(I)

Les complexes d'or(I) **2.14a-c** sont synthétisés par déplacement du ligand tétrahydrothiophène (tht) du précurseur métallique AuCl(tht) par les phosphines **2.7a-c** dans CH₂Cl₂ à température ambiante (Schéma 2.IV.3). La formation de ces complexes est établie par le déplacement à champ faible du signal de l'atome de phosphore dans le spectre RMN ³¹P du milieu réactionnel. Ces composés sont obtenus purs, après élimination du tht et des solvants sous vide, avec de très bons rendements.

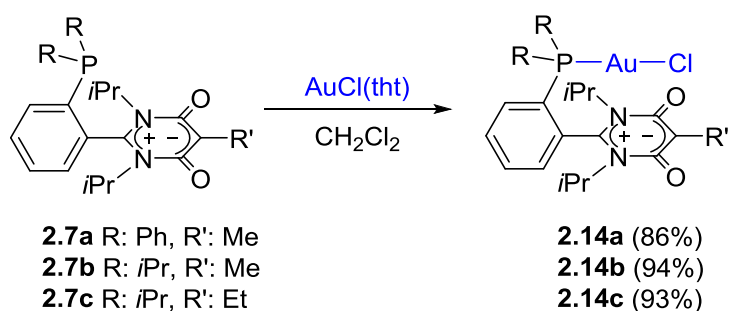


Schéma 2.IV.3 : Préparation des complexes d'or(I) 2.14a-b.

Des monocristaux du complexe **2.14a** ont été obtenus par diffusion lente de pentane dans une solution de ces composés dans CH₂Cl₂. La structure moléculaire de **2.14a** est représentée dans la Figure 1.IV.3 et les longueurs de liaisons et angles sélectionnés sont rassemblés dans le Tableau 1.IV.3. Ce complexe co-cristallise avec une molécule de solvant.

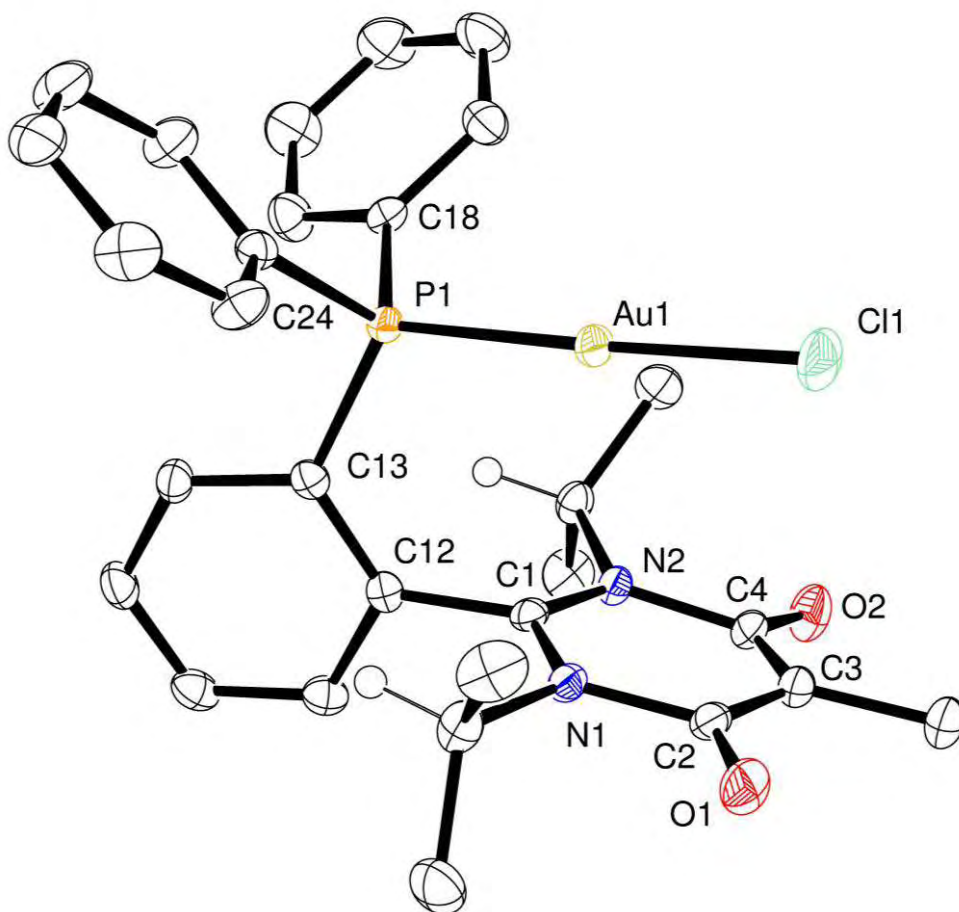


Figure 1.IV.3 : Structure moléculaire de la phosphine 2.14a (ellipsoïdes dessinées à 50% de probabilité). Pour plus de clarté, la molécule de solvant co-cristallisée et les atomes d'hydrogène ont été omis exceptés ceux des groupes N-isopropyles.

Longueurs de liaisons (Å)		Angles de liaisons (deg)	
P1-Au1	2.2280(12)	P1-Au1-Cl1	177.87(2)
Cl1-Au1	2.2796(13)	P1-Au1-C12-C1	11.09
Au1-C1	3.145	N1-C1-C12-C13	91.51
P1-C13	1.827(3)		
P1-C18	1.814(3)		
P1-C24	1.816(2)		

Tableau 1.IV.3 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 2.14a.

L'analyse radiocristallographique de ces cristaux confirme une géométrie de coordination linéaire typique pour un complexe d'or(I) avec un angle de liaison P1-Au1-Cl1 de 177.87(2)°. Les longueurs des liaisons P1-Au1 (2.2280(12) Å) et Cl1-Au1 (2.2796(13) Å) sont quasiment identiques aux longueurs de liaison mesurées (P1-Au1 (2.2313(4) Å) et Cl1-Au1 (2.2903(4) Å)) pour la chloro(triphénylphosphine)or(I).²¹

Il est remarquable de noter que le ligand adopte, à l'état solide, une conformation où l'unité AuCl est au-dessus du cycle de la bétaine de pyrimidinium : cette conformation est typique des phosphines de type Buchwald. Plus spécifiquement, l'atome d'or est situé à la verticale du C1 de l'amidinium. La distance Au1-C1 de 3.145 Å est inférieure à la somme des rayons de van der Waals de ces deux atomes (~3.36 Å),²² et elle est comprise dans la moyenne des distances Au-C_{ipso} (3.12-3.25 Å) reportées pour les complexes d'or(I) obtenus à partir des phosphines de type Buchwald.²³ Ce résultat suggère une interaction entre le centre métallique et le C1 de l'hétérocycle. Des calculs AIM (Atoms In Molecule) effectués sur cette structure montrent l'existence d'une interaction de l'ordre de 2.2 kcal.mol⁻¹ entre ces deux atomes, soit l'équivalent d'une liaison hydrogène de faible énergie. Ces interactions seront discutées plus en détails dans le chapitre 3.

²¹ A. O. Borissova, A. A. Korlyukov, M. Y. Antipin, K. A. Lyssenk, *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 11519.

²² Valeurs des rayons de van der Waals: (a) A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441; voir aussi: (b) S. S. Batsanov, *Inorg. Mater.* **2001**, 37, 871; (c) R. S. Rowland, R. Taylor, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 7384.

²³ D. V. Partyka, T. J. Robilotto, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, *Organometallics* **2008**, 27, 28.

b) Application en cycloisomérisation des 1,6-éynes

Le complexe **2.14b** a été évalué en cycloisomérisation des 1,6-éynes catalysée à l'or.

i. Rappel bibliographique

Les cycloisomérisations catalysées par des complexes électrophiles de métaux de transition²⁴ présentent un grand intérêt synthétique car elles permettent d'accéder à des architectures moléculaires complexes à partir de substrats relativement simples comme les 1,6-éynes. Plus spécifiquement, l'utilisation des complexes d'or comme catalyseurs pour ces réactions connaît un développement spectaculaire depuis une dizaine d'années. Ces réactions impliquent l'activation de l'alcyne par coordination des complexes d'or(I) cationiques qui sont des acides de Lewis mous ayant une très grande affinité pour les systèmes π . Les alcynes sont, vis-à-vis de l'or(I), de très bons π -donneurs avec un faible caractère π -accepteur. La coordination du métal induit donc un appauvrissement du système en électrons, entraînant l'apparition d'une charge positive partielle sur l'alcyne, qui peut alors subir une attaque nucléophile. Dans le cas de la cycloisomérisation des 1,6-éynes, l'alcène peut attaquer l'alcyne activé de façon intramoléculaire suivant une voie 6-endo (intermédiaire **I**) ou 5-exo (intermédiaire **II**) (Schéma 2.IV.4). Les intermédiaires carbénoïdes d'or obtenus peuvent alors se réarranger pour donner différents produits suivant le substrat et les conditions de réaction.

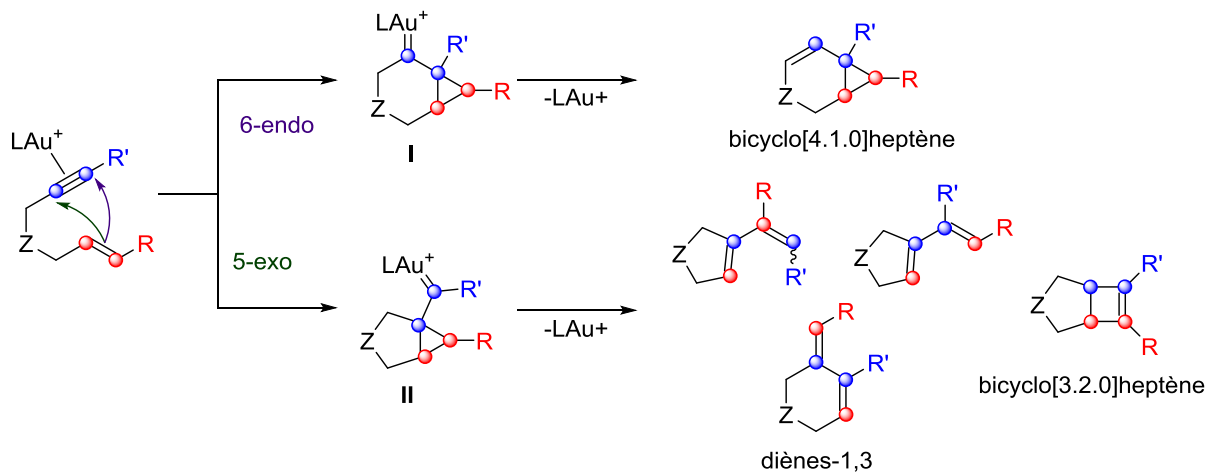


Schéma 2.IV.4 : Intermediaires réactionnels et produits en cycloisomérisation des 1,6-éynes catalysée par des complexes d'or(I)

²⁴ Sélection de revues sur les cycloisomérisations et la catalyse à l'or: (a) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 902 ; (b) A. Marinetti, H. Jullien, A. Voituriez, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4884 ; (c) V. Michelet, P.-Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4268 ; (d) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326 ; (e) A. Fürstner P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.

ii. Application en catalyse

Le complexe **2.14b** a été évalué en cycloisomérisation du 4-Méthyl-N-allyl-N-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**2.15**) (Schéma 2.IV.5). Dans le cas particulier des 1,6-énynes possédant une fonction éther ou sulfonamide, les composés de type bicyclo[4.1.0]heptène résultant de l'attaque 6-endo sont formés préférentiellement (**2.16**).²⁴

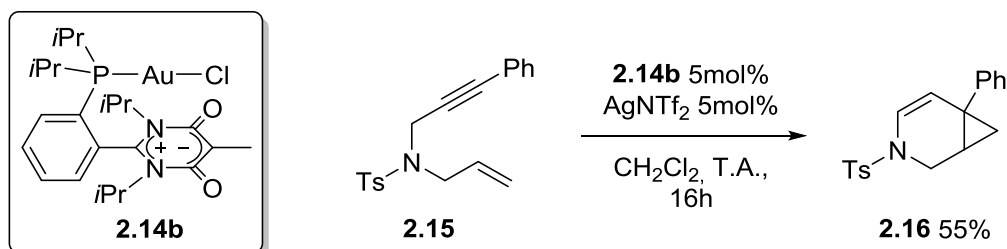


Schéma 2.IV.5 : Réaction de cycloisomérisation de **2.16** catalysée par le complexe d'or **2.15**.

Le complexe **2.14b** ayant tous ses sites de coordination occupés, il est nécessaire de libérer un site de coordination pour permettre la coordination du substrat. Ainsi, l'espèce active est générée *in-situ* par abstraction du ligand chlorure du pré-catalyseur **2.14b** par le triflimide d'argent AgNTf_2 dans CH_2Cl_2 à -80°C .²⁵ Le chlorure d'argent formé est ensuite éliminé par filtration puis l'espèce active est directement engagée dans la réaction de cycloisomérisation de **2.15**. Le bicyclo[4.1.0]heptène **2.16** est obtenu après 16 h de réaction à T.A. avec un rendement de 55%.

Ce résultat préliminaire nous indique que les complexes d'or de type 2-LudoPhos sont des pré-catalyseurs potentiellement intéressants pour les réactions catalysées par des composés d'or(I). Comme dans le cas des couplages croisés au palladium, la substitution d'un groupe aryle par une bétaine de pyrimidinium n'a donc pas eu d'effet délétère sur les capacités catalytiques de ces composés.

V. Conclusion

Une nouvelle famille de phosphines, nommées 2-LudoPhos, a pu ainsi être obtenue par deux stratégies différentes de synthèse. L'une de ces voies (voie B) a été développée dans l'optique de présenter une grande rapidité et modularité et conduit à l'obtention des composés cibles par combinaison de trois briques moléculaires soit commerciales, soit aisément accessibles. Dans ce chapitre nous avons donc démontré qu'il est possible de substituer facilement un groupe aryle par un cycle bétaine de pyrimidinium mésoionique pouvant comporter des centres stéréogènes dans la structure des phosphines de type

²⁵ N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4133.

Buchwald. Des études radiocristallographiques nous ont permis de valider le design de nos composés comme analogues structuraux des phosphines de Buchwald à l'état solide.

Ces phosphines ont pu être complexées, avec de très bons rendements, sur différents métaux comme l'or et le palladium, démontrant leur habilité à être des ligands efficaces. Les analyses radiocristallographiques des complexes d'or(I) 2-LudoPhos suggèrent l'existence d'une interaction entre le centre métallique et l'hétérocycle. La nature de cette interaction sera discutée dans le chapitre suivant. Des essais préliminaires d'utilisation des ces phosphines en catalyse homogène (couplage croisé au palladium et cycloisomérisation à l'or(I)) permettent de témoigner de l'absence d'effets délétères du cycle bétaine de pyrimidinium sur les capacités catalytiques de ces composés, ainsi que de leur potentiel en tant que ligands ancillaires.

-Chapitre 3-

I. Introduction.....	69
II. Etude de l'interaction métal-hétérocycle dans les complexes de 2-LudoPhos	69
1. Rappels bibliographiques sur les ligands de type Z	69
2. Etudes radiocristallographiques et théoriques du complexe d'or(I) 2.14b.....	72
3. Etude radiocristallographique à haute résolution du complexe d'Ag(I) 3.7	74
III. Méthylation des complexes d'or(I) à ligand (2-LudoPhos).....	77
1. Carbènes N-hétérocycliques à caractère électrophile	78
2. O-Méthylation du complexe 2.14b.....	80
3. C-Méthylation des complexes 2.14b-c	82
a) Synthèse et caractérisation du complexe 3.13	82
b) Etude de la stéréosélectivité de la réaction de C-alkylation	86
c) Etude de la nature des complexes 3.13 et 3.14 en solution par RMN.....	88
d) Etudes théoriques par DFT de la réaction de C-méthylation.....	90
IV. Conclusion	96

Chapitre 3 : Interaction métal-hétérocycle dans les complexes de 2-LudoPhos

I. Introduction

Les analyses radiocristallographiques des complexes d'or obtenus dans le chapitre précédent suggéraient l'existence d'une interaction entre le métal et l'hétérocycle. Nous avons ainsi réalisé une étude plus poussée afin de quantifier et de comprendre plus en détails cette interaction. Ce chapitre décrit les résultats obtenus ainsi que la discussion qui en résulte.

Dans un premier temps nous présenterons une étude théorique et expérimentale de cette interaction dans des complexes d'or(I) et d'argent(I) de 2-LudoPhos. Dans une deuxième partie, nous détaillerons la réactivité originale de ces complexes d'or vis-à-vis d'agents alkylants en vue d'augmenter cette interaction.

Les résultats présentés dans ce chapitre sont le fruit d'une collaboration avec les Dr. Karinne Miqueu et Stéphane Labat qui sont chimistes théoriciens de l'Institut Pluridisciplinaire de Recherche sur l'Environnement et les Matériaux (IPREM) de l'université de Pau et des pays de l'Adour. Les études par diffraction des rayons X à haute résolution ont été effectuées par le Dr. Noël Lugan.

II. Etude de l'interaction métal-hétérocycle dans les complexes de 2-LudoPhos

Dans le chapitre précédent, nous avons mis en évidence l'existence probable d'une interaction entre le centre métallique et le carbone de la partie amidinium de la bétaine de pyrimidinium. Nous avons envisagé, dans un premier temps, que cette interaction pouvait être le résultat d'une interaction de type Z. Dans une première partie, nous définirons cette notion et ferons une brève revue bibliographique sur ce type de ligands.

1. *Rappels bibliographiques sur les ligands de type Z*

Les ligands de type Z¹ sont définis dans la classification de Green comme des composés possédant une orbitale vacante qui peut accepter un doublet d'électrons d'un métal

¹ Revue sur les ligands de type Z : A. Amgoune, D. Bourissou, *Chem. Commun.* **2011**, 859.

contrairement aux ligands L et X, plus répandus, qui sont des donneurs d'électrons.² Cette liaison peut donc être vue comme une liaison dative entre une base de Lewis, le centre métallique, et un acide de Lewis qui est le ligand. Le premier exemple cristallisé de complexe comportant un ligand de type Z a été rapporté par K. W. Muir et J. A. Ibers à la fin des années 60 par coordination du dioxyde de soufre sur un centre rhodium(I) (complexe **3.1**, Schéma 3.II.1).³

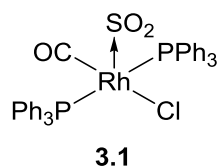


Schéma 3.II.1 : Complexe de rhodium(I) décrit par Muir et Ibers.

Plus récemment des complexes présentant des interactions métal-bore de type Z ont été décrits. En 1999, le groupe de A. F. Hill a été le premier à cristalliser un complexe métallique (**3.2**) présentant ce type d'interaction (Schéma 3.II.2).⁴

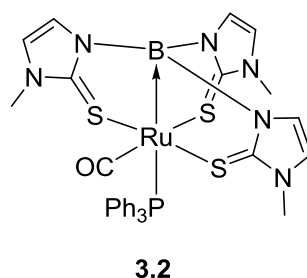


Schéma 3.II.2 : Complexe de ruthénium(0) présentant une interaction Ru→B cristallisé par Hill.

En 2006, le groupe de D. Bourissou a rapporté l'existence d'interactions de type Z dans des complexes d'or(I) supportés par des ligands combinant des unités phosphines et des unités boranes. Les études radiocristallographiques, par RMN et de modélisation par la méthode de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) des complexes **3.3** et **3.4** ont permis de confirmer l'existence d'interactions de type Z entre le centre métallique et le borane. Les distances Au-B dans ces deux complexes sont significativement inférieures à la somme des rayons de van der Waals de ces deux atomes (~3.7 Å). De plus, les modélisations par DFT mettent en évidence un transfert de densité électronique de l'or vers l'atome de bore. Il est intéressant de constater que l'augmentation de l'acidité du borane se traduit par un renforcement de l'interaction Au→B. En effet, le complexe **3.3** substitué par un groupe borafluorène présente une distance Au-B (2.663(8) Å) significativement plus courte

² M. L. H. Green, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 500, 127.

³ K. W. Muir, J. A. Ibers, *Inorg. Chem.* **1969**, 8, 1921.

⁴ A. F. Hill, G. R. Owen, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2759.

que dans le complexe **3.4** (2.903(6) Å) possédant un substituant dicyclohexylborane moins électrophile (Schéma 3.II.3).⁵

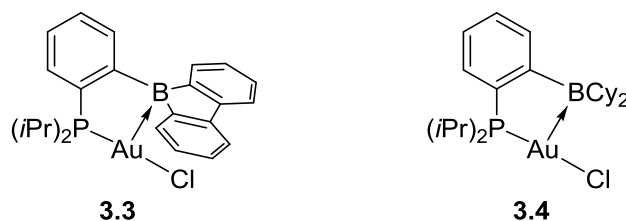


Schéma 3.II.3 : Complexes d'or(I) à ligands monophosphine-borane.

Dans la continuité de ces travaux, ils ont synthétisé des complexes d'or(I) à ligands diphosphanyl- et triphosphanylborane (Schéma 3.II.4). Il est remarquable de noter que les complexes d'or(I) **3.5** présentent une géométrie de coordination de type plan carré atypique et inédite pour ce métal à ce degré d'oxydation.⁶

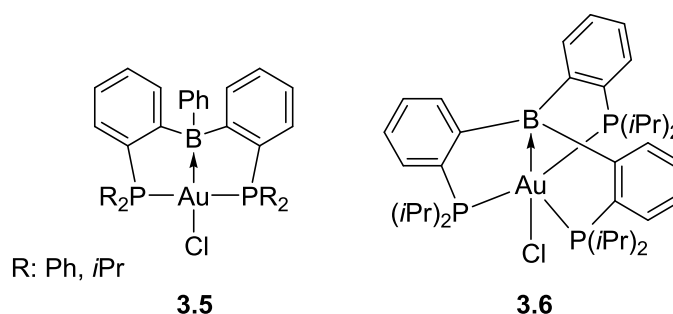


Schéma 3.II.4 : Complexes d'or(I) diphosphanyl- et triphosphanylboranes développés par D. Bourissou.

Les interactions de type Z entre les métaux de transition et des acides de Lewis ont été étendues à plusieurs éléments du groupe 13 (bore, aluminium, gadolinium, indium) et 14 (silicium, germanium, étain).¹

Comme nous venons de le voir, il est maintenant bien connu que les métaux de transition peuvent interagir avec des acides de Lewis par des interactions de type Z avec différents hétéroéléments comme le bore. Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas de ligand carboné de type Z. En considérant l'analogie isolobale entre un carbocation trigonal plan et un atome de bore, nous avons été amenés à envisager que la phosphine 2-LudoPhos pourrait se comporter comme un ligand de type LZ, avec la phosphine en tant que ligand L

⁵ S. Bontemps, G. Bouhadir, K. Miqueu, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12056.

⁶ (a) M. Sircoglou, S. Bontemps, M. Mercy, N. Saffon, M. Takahashi, G. Bouhadir, L. Maron, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8583; (b) S. Bontemps, G. Bouhadir, W. Gu, M. Mercy, C.-H. Chen, B. M. Foxman, L. Maron, O. V. Ozerov, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1481; (c) M. Sircoglou, S. Bontemps, G. Bouhadir, N. Saffon, K. Miqueu, W. Gu, M. Mercy, C.-H. Chen, B. M. Foxman, L. Maron, O. V. Ozerov, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16729.

donneur σ et le carbocation de l'unité amidinium en tant que ligand de type Z pouvant accepter un certain transfert électronique de la part du centre or(I). (Schéma 3.II.5).

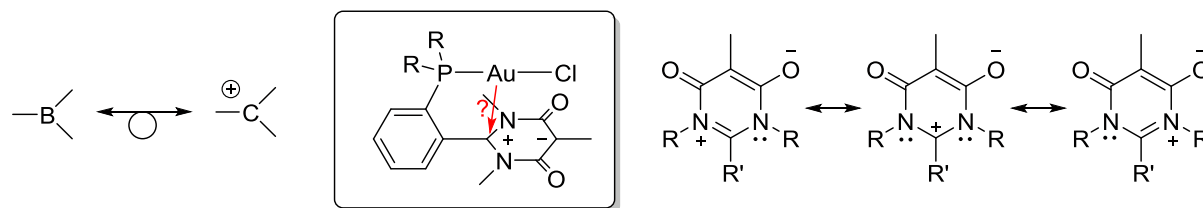


Schéma 3.II.5 : Analogie isolobale B/C⁺, interaction à l'étude et formes mésomères de l'amidinium montrant le caractère carbocation du carbone central.

Pour répondre à cela, des études radiocristallographiques et théoriques ont été effectuées sur des complexes d'or(I) et d'argent(I) supportés par la phosphine zwitterionique 2-LudoPhos.

2. Etudes radiocristallographiques et théoriques du complexe d'or(I) 2.14b

Des monocristaux du complexe d'or(I) **2.14b** ont été obtenus par diffusion lente de pentane dans une solution saturée de dichlorométhane. La structure moléculaire de **2.14b** est représentée dans la Figure 3.II.1 et les longueurs de liaisons et les angles sélectionnés sont rassemblés dans le Tableau 3.II.1. Cette structure cristallographique a servi de base de travail pour la modélisation par DFT de ce composé. Différentes bases (6-31G** et SDD pour l'or) et fonctionnelles (B97-D, M06-2X, B3PW91, Cam-B3LYP, BP86) ont été testées afin de dégager celles simulant le mieux les résultats expérimentaux. La fonctionnelle M06-2X conduit à la meilleure description du système et en particulier de la distance Au1-C1 (3.129 Å expérimentalement, 3.125 Å par DFT). Elle sera donc utilisée par la suite en combinaison avec les bases SDD (Au, I) et 6-31G** (autres atomes) pour cette étude (ainsi que pour la discussion de la réactivité de ce complexe présentée dans la 3^{ème} partie de ce chapitre). Les paramètres géométriques, calculés au niveau M06-2X avec les bases SDD+f pour l'atome d'or(Au) et 6-31G* pour les atomes C, P, O, Cl et H, pour la forme calculée notée **2.14b*** présentée dans la Figure 3.II.1 sont rapportés dans le Tableau 3.II.1.

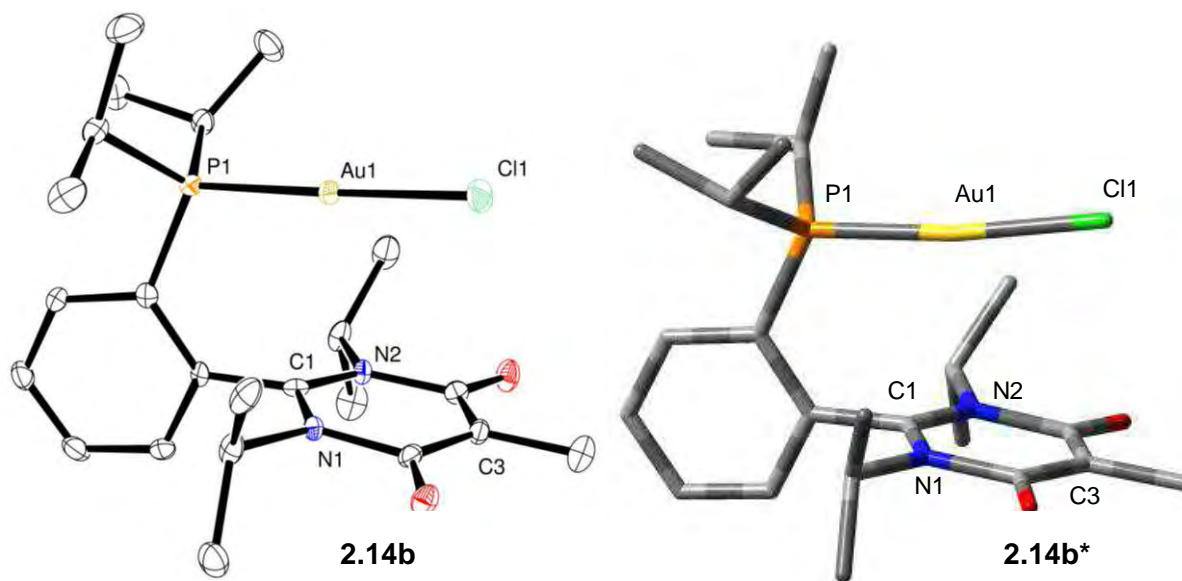


Figure 3.II.1 : Structure moléculaire du complexe obtenue par DRX **2.14b** (à gauche) (ellipsoïdes dessinés à 50% de probabilité) et forme calculée par DFT **2.14b*** (à droite). Pour plus de clarté, la molécule de solvant et les atomes d'hydrogène ont été omis dans la structure cristalline.

Longueurs de liaisons (Å)			Angles de liaisons (deg)		
	2.14b (DRX)	2.14b* (M06-2X)		2.14b (DRX)	2.14b* (M06-2X)
P1-Au1	2.2350(7)	2.227	P1-Au1-Cl1	178.43(2)	173.72
Cl1-Au1	2.2825(7)	2.320	P1-Au1-C1	74.59	72.73
Au1-C1	3.129	3.125	C1	359.5	359.7

Tableau 3.II.1 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour **2.14b** et **2.14b***

Dans le but d'étudier l'interaction entre l'hétérocycle et le centre métallique, une analyse AIM (Atoms In Molecules) a été effectuée sur la forme **2.14b***. La théorie AIM permet d'analyser un système en se basant sur une approche topologique de la densité de charge. La densité électronique dans une molécule est une fonction à trois dimensions. Le gradient de cette fonction permet de déterminer ses extrema qui sont soit des maxima, des minima ou des points « selles ». Les maxima nommés attracteurs nucléaires coïncident avec la position des noyaux. Les minima sont appelées points de cycle ou de cage. Les points selles qui correspondent à une augmentation de la densité électronique dans une dimension (vers des attracteurs nucléaires) et une diminution de cette dernière dans les deux autres dimensions sont appelés points critiques de liaison. Quand un point critique de liaison se trouve entre deux attracteurs nucléaires, une ligne d'interaction appelée chemin de liaison peut être tracée correspondant à une mise en commun de la densité électronique. Le Laplacien de la densité électronique [∇^2], qui est la dérivée seconde de cette dernière, donne, quant à lui, des informations essentielles sur la nature de la liaison. Ces chemins de

liaisons peuvent être observés pour des liaisons covalentes, ioniques, de coordination, de van der Waals et hydrogène.⁷ Dans le cas particulier des liaisons non covalentes, l'énergie d'interaction peut être calculée par la théorie AIM. Appliquée au complexe **2.14b***, cette analyse a permis de mettre en évidence un chemin de liaison entre le carbone C1 et l'atome d'or avec un point critique de liaison indiquant une interaction entre ces deux atomes qui a été évaluée à 2.4 kcal.mol⁻¹.⁸ L'énergie de cette interaction est dans la gamme des énergies rencontrées pour les liaisons hydrogène.⁹

Des calculs de type NBO (Natural Bond Orbital) sur la forme **2.14b*** ont également été effectués. Cette analyse permet de localiser les doublets électroniques sur une liaison ou sur une paire libre et ainsi de mettre en lumière une forme de Lewis. Cette analyse n'indique aucun signe d'interaction orbitale entre le carbone C1 et l'atome d'or.

Ces résultats nous révèlent que cette l'interaction n'est pas comme nous le supposions de type Z. En effet les résultats de l'analyse NBO ne montrent pas de transfert de densité électronique entre l'or et le carbone. Par contre, l'analyse AIM témoigne par la présence d'un chemin de liaison, avec une densité de charge au point critique de 0.013 e.Å⁻³, d'une interaction faible entre ces deux atomes de 2.4 kcal.mol⁻¹. A la vue de ces études par DFT il existe une liaison de type non-covalente entre le centre métallique et l'amidinium de l'hétérocycle.

Afin de valider cette hypothèse, une étude par diffraction des rayons X à haute résolution a été effectuée sur un complexe d'argent(I) supporté par la phosphine 2-LudoPhos.

3. Etude radiocristallographique à haute résolution du complexe d'Ag(I) 3.7

Les études radiocristallographiques à haute résolution permettent d'accéder aux densités électroniques *expérimentales* et de réaliser l'étude topologique de cette dernière.

Les complexes d'or ne sont pas de bons candidats pour ces études à cause de l'absorption induite par l'atome d'or. Nous avons donc tenté de synthétiser des complexes de cuivre(I) et d'argent(I), analogues à **2.14b**. Alors que les complexes de cuivre(I) n'ont pas donné de monocristaux de qualité suffisante pour une analyse par DRX, des monocristaux d'excellente qualité du complexe d'Ag(I) **3.7** ont été obtenus. Ce dernier a été synthétisé par réaction entre la phosphine **2.7b** et un équivalent d'acétate d'argent(I) dans le dichlorométhane, à température ambiante et à l'abri de la lumière (Schéma 3.II.6). La formation de ce complexe est établie par l'apparition de deux doublets centrés à

⁷ P. Popelier, *Atoms In Molecules: An Introduction*, Pearson Education, Harlow, **2000**.

⁸ (a) E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 285, 170; b) E. Espinosa, I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, E. Molins, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, 336, 457.

⁹ U. Koch, P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 9747.

= 26.9 ppm dans le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du milieu réactionnel et par la disparition du signal du ligand libre. Ces deux doublets sont le résultat du couplage entre l'atome de phosphore et les deux isotopes stables ^{107}Ag (abondance naturelle : 52%) et ^{109}Ag (abondance naturelle : 48%) de l'élément argent qui sont de spin $\frac{1}{2}$.¹⁰ Le composé **3.7** est obtenu sous forme de cristaux jaunes avec un rendement de 82% après cristallisation.

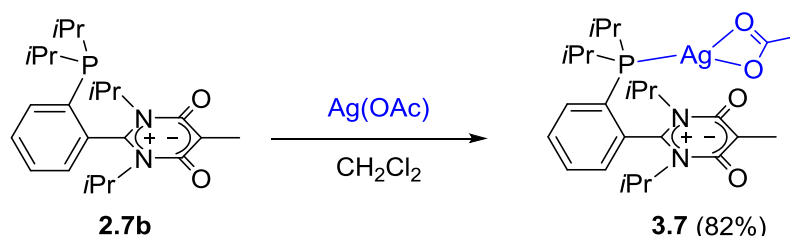


Schéma 3.II.6 : Préparation du complexe d'argent(I) 3.7.

Des monocristaux de qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X à haute résolution ont été obtenus par diffusion lente d' Et_2O dans une solution du complexe **3.7** dans CH_2Cl_2 . La structure moléculaire de **3.7** est représentée dans la Figure 3.II.2 et les longueurs de liaisons et angles sélectionnés sont rassemblés dans le Tableau 3.II.2.

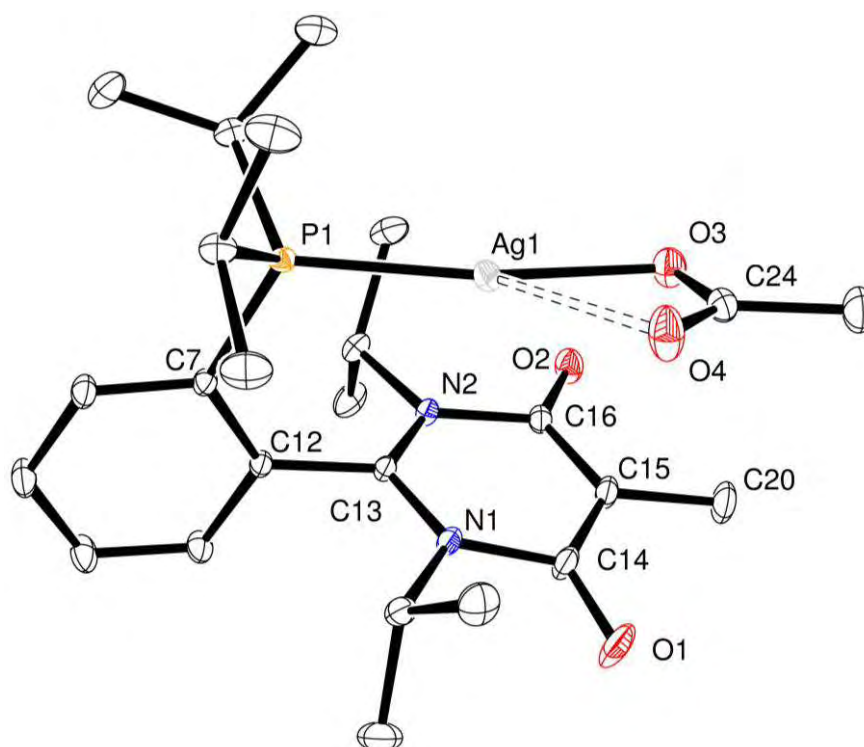


Figure 3.II.2 : Structure moléculaire du complexe 3.7 (ellipsoïdes dessinés à 50% de probabilité). Pour plus de clarté, les atomes d'hydrogène ont été omis.

¹⁰ D. V. Partyka, T. J. Robilotto, J. B. Updegraff III, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, *Organometallics* **2009**, 28, 795.

Longueurs de liaisons (Å)		Angles de liaisons (deg)	
P1-Ag1	2.3344(2)	P1-Ag1-O3	166.04(2)
O3-Ag1	2.1707(7)	P1-Ag1-O4	138.45
O4-Ag1	2.551	O3-Ag1-O4	55.21
C13-Ag1	3.109	O3-C24-O4	122.46(6)
		N1-C13-C12-C7	96.44

Tableau 3.II.2 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 3.7.

L'analyse radiocristallographique de ces cristaux confirme une espèce mononucléaire tri-coordonnée avec une longueur de liaison P1-Ag1 de 2.3344(2) Å pour le complexe **3.7**. Le ligand acétate présente un caractère chélatant avec un angle de morsure de 55.21°. La distance interatomique O4-Ag1 (2.551 Å) est relativement plus longue que la liaison O3-Ag1 (2.1707(7) Å). Ces données sont comparables à celles publiées pour le complexe similaire (PCy₃)Ag(OAc).¹¹

Par diffraction des rayons X à haute résolution, la densité électronique expérimentale de ce complexe a pu être déterminée et sa topographie dans le plan Ag1/P1/C13 est représentée dans la Figure 3.II.3.

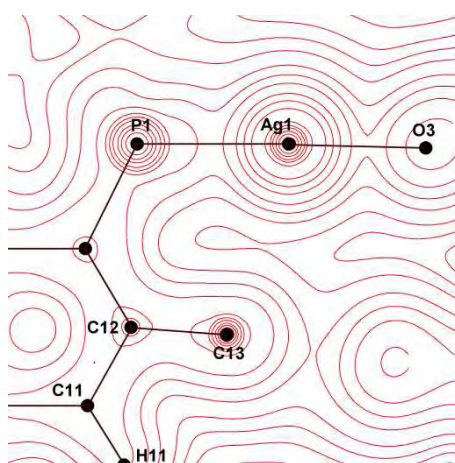


Figure 3.II.3 : Isocontours de la densité électronique $\rho(r)$ dans le plan Ag1 / P1 / C13 (contours aux niveaux 0.000, 2.0×10^n , 4.0×10^n , 8.0×10^n e.Å⁻⁵, où $n = 0, -3, \pm 2, \pm 1$).

Les attracteurs nucléaires sont bien localisés sur les atomes comme attendu. Pour plus de précision, il est plus intéressant d'étudier le Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ de la densité $\rho(r)$, puisqu'il fournit plus d'informations utiles à une discussion. L'analyse du Laplacien de la densité expérimentale et de celui simulé par calculs DFT indique un bon accord entre théorie et expérience (Figure 3.II.4). L'analyse AIM de la densité de charge expérimentale indique un chemin de liaison entre l'atome d'argent Ag1 et le carbone C13, ainsi qu'un point critique de

¹¹ D. V. Partyka, N. Deligonul, *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 6463.

liaison, la valeur de la densité électronique en ce point étant de $0.079 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$. Cette interaction présente une énergie calculée d'après ces résultats expérimentaux de $2.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

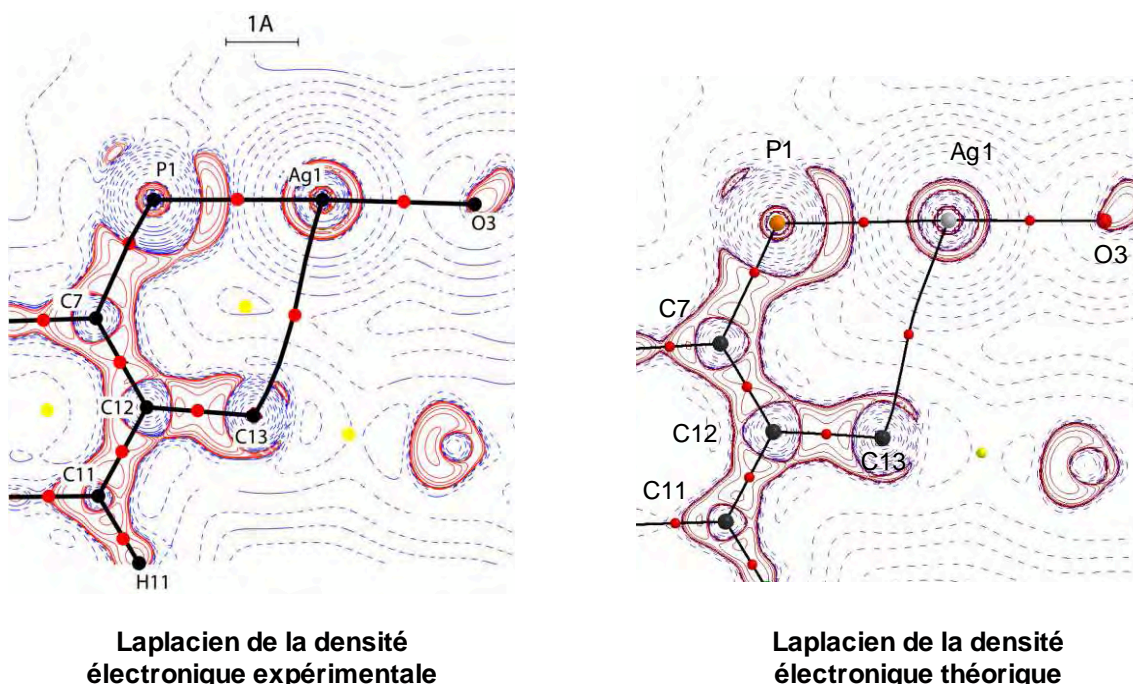


Figure 3.II.4 : Laplacien des densités électroniques expérimentale et théorique (single point ; B3LYP / 6-311++G(2d,2p) (P, O, N, C, H), WTBS (Ag)) $\nabla^2\rho(r)$ (contours aux niveaux $0.000, \pm 2.0 \times 10^n, \pm 4.0 \times 10^n, \pm 8.0 \times 10^n \text{ e.}\text{\AA}^{-5}$, où $n = 0, -3, \pm 2, \pm 1$; lignes rouges : positif ; lignes en pointillés bleus : négatif, attracteurs nucléaires (point noirs), points critiques de liaisons (points rouges), points critiques de cycles (points jaunes) et chemins de liaisons (lignes noires) dans le plan Ag1 / P1 / C13.

Pour conclure cette partie, la distance relativement courte entre les centres métalliques (or(I) ou argent(I)) et la partie amidinium de la bétaine de pyrimidinium nous a suggéré l'existence d'une interaction. Nous avons supposé que cette interaction pouvait être de type Z, par analogie avec les complexes d'or phosphanyl-borane publiés. Une modélisation par DFT du complexe **2.14b** a permis d'infirmer cette hypothèse, mais a montré l'existence d'une interaction de type non-covalente entre l'atome d'or et l'amidinium. L'existence de cette interaction a été validée expérimentalement par une étude par diffraction des rayons X à haute résolution sur le complexe d'argent(I) **3.7**.

III. Méthylation des complexes d'or(I) à ligand (2-LudoPhos)

Dans cette partie, nous décrivons la stratégie que nous avons adoptée en vue d'augmenter l'électrophilie de l'unité amidinium et de générer une interaction plus importante entre le centre Au et le carbone central de l'amidinium. Cette étude a débouché sur une réactivité et un comportement originaux de ces complexes, qui seront rationalisés par une étude conjointe théorie/expérience.

Comme cette stratégie est étroitement liée aux résultats précédemment obtenus dans l'équipe en chimie des carbènes N-hétérocycliques (NHCs) dérivant des bétaines de pyrimidinium et/ou décorés par des groupes carbonyles, nous ferons tout d'abord un bref rappel bibliographique sur ce domaine pour bien poser le sujet.

1. Carbènes N-hétérocycliques à caractère électrophile

La chimie des NHCs a été initiée par les travaux de A. J. Arduengo qui isola en 1991 le premier NHC stable.¹² Ces composés sont devenus depuis lors des outils synthétiques indispensables en chimie moderne et en particulier comme ligands en chimie et catalyse organométalliques.¹³ Les NHCs sont des carbènes singulets stables dont le carbone divalent présente un caractère nucléophile très marqué de par l'orbitale σ dans le plan de l'hétérocycle carbénique (généralement la HOMO). Par contre, la donation des paires libres des deux atomes d'azote adjacents dans l'orbitale p vide du carbone carbénique entraîne une forte diminution de l'électrophilie de ce dernier se traduisant par une augmentation de l'énergie de la LUMO.¹³ G. Bertrand a montré le premier qu'une modification de la structure des NHCs peut entraîner une augmentation de leur caractère électrophile sur l'exemple des (alkyl)(amino)carbènes cycliques (CAAC).¹⁴ Il a été également montré que les composés de type *mal*oNHC (**3.8**)¹⁵ développés dans notre groupe ainsi que les diamidocarbènes (**3.9**) découverts parallèlement par notre équipe¹⁶ et par celle de C. W. Bielawski¹⁷ présentent un caractère électrophile (Tableau 3.III.1). Ces NHCs présentent une réactivité atypique pour des NHCs du fait de cette électrophilie exacerbée et peuvent, par exemple, donner un adduit

¹² A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

¹³ Monographies sur les NHCs: (a) *N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools* (ed. S. Díez-González), RSC Publishing, Cambridge, **2011** ; (b) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis* (ed. F. Glorius) dans *Top. Organomet. Chem. Vol. 21*, Springer, Berlin, **2007**.

¹⁴ (a) V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5705 ; (c) V. Lavallo, Y. Canac, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3488 ; (b) G. D. Frey, V. Lavallo, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand, *Science* **2007**, *316*, 439 ; (d) G. D. Frey, J. D. Masuda, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9444.

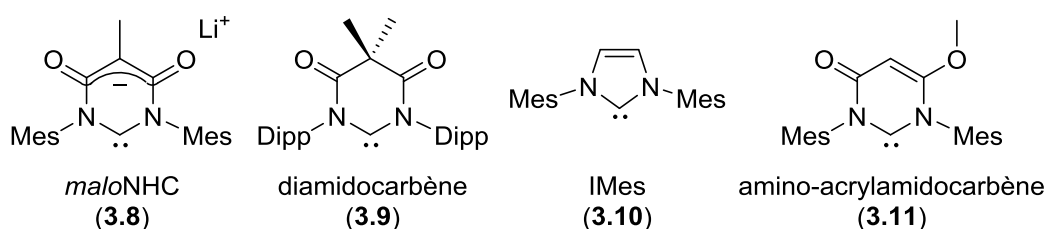
¹⁵ (a) V. César, S. Labat, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, R. Brousses, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17113 ; (b) V. César, L. C. Misal Castro, T. Dombray, J.-B. Sortais, C. Darcel, S. Labat, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, R. Brousses, N. Lugan, G. Lavigne, *Organometallics* **2013**, *32*, 4643 ; (c) V. César, C. Barthes, Y. C. Farré, S. V. Cuisiat, B. Y. Vacher, R. Brousses, N. Lugan, G. Lavigne, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 7373 ; (d) V. César, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11432 ; (f) V. César, N. Lugan, G. Lavigne, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11286.

¹⁶ V. César, N. Lugan, G. Lavigne, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 361.

¹⁷ (a) J. P. Moerdyk, G. A. Blake, D. T. Chase, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18798 ; (b) J. P. Moerdyk, C. W. Bielawski, *Nat Chem* **2012**, *4*, 275 ; (c) T. W. Hudnall, J. P. Moerdyk, C. W. Bielawski, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4288 ; (c) T. W. Hudnall, C. W. Bielawski *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16039.

stable avec CO ou les isonitriles, ou être engagés dans des réactions d'insertion C-H, N-H, B-H ou Si-H.

Cette réactivité a été rationalisée par étude DFT en termes d'orbitales moléculaires (Tableau 3.III.1). A part le 1,3-dimésityl-2*H*-imidazol-2-ylidène (IMes, **3.10**) qui sert de référence en tant que NHC « classique », trois NHCs à squelette malonate ont été considérés dans cette étude : le carbène anionique **3.8** à squelette malonate déprotoné, l'amino-acrylamidocarbène **3.11** à squelette malonate O-méthylé,¹⁸ et le diamidocarbène **3.9** à squelette malonate C-méthylé. Les deux orbitales jouant un rôle dans la réactivité des carbènes sont l'orbitale portée par le carbone C1 dans le plan du cycle doublement occupée (n^{σ}_{C1}) et l'orbitale vacante anti-liante de type π centrée sur le carbone ($2p^{\pi*}_{C1}$) constituant généralement les orbitales frontières HOMO et LUMO du carbène. La différence d'énergie entre ces deux orbitales (écart singulet-triplet ΔE_{S-T}) permet d'estimer l'électrophilie des carbènes.¹⁹ Ces calculs montrent que le *malon*NHC **3.8** présente un caractère électrophile plus marqué qu'IMes. L'amino-acrylamidocarbène **3.11**, obtenu formellement par O-Alkylation du *malon*NHC, est légèrement plus électrophile que ce dernier. Par contre, le diamidocarbène **3.9** correspondant à la C-Alkylation du *malon*NHC a un caractère électrophile beaucoup plus marqué.



NHC	$\epsilon_{KS}(n^{\sigma}_{C1})$ [eV] ^a	$\epsilon_{KS}(2p^{\pi*}_{C1})$ [eV] ^a	ΔE_{S-T} [kcal.mol ⁻¹] ^a
3.10	-5.87	0.19	79.5
3.8	-5.40	0.03	60.6
3.11	-5.86	-0.85	57.5
3.9	-6.17	-2.15	43.2

^a Energies calculées au niveau B3LYP/6-31+G**

Tableau 3.III.1 : Energies des orbitales n^{σ}_{C1} et $2p^{\pi*}_{C1}$ (valeurs des énergies de Kohn-Sham) et ΔE_{S-T} (Ecart singulet-triplet) pour les NHCs 3.8-3.11 (cf. réf. 15a).

Des modifications simples de l'ossature du *malon*NHC entraînent donc une augmentation de l'électrophilie du carbone carbénique. Par analogie avec ces résultats, nous avons

¹⁸ R. M. Mushinski, B. M. Squires, K. A. Sincerbox, T. W. Hudnall, *Organometallics* **2012**, 31, 4862.

¹⁹ a) C. Goedecke, M. Leibold, U. Siemeling, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3557; b) R. D. Bach, M.-D. Su, E. Aldabbagh, J. L. Andrés, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10237.

supposé que l'alkylation du squelette malonate des 2-LudoPhos conduirait à un renforcement du caractère électrophile de l'amidinium suivant une tendance similaire à celle rencontrée dans le cas du *mal*oNHC.

2. O-Méthylation du complexe 2.14b

Dans le but d'augmenter le caractère électrophile du carbone C1 de l'amidinium, nous avons effectué l'alkylation du squelette malonate du complexe d'or **2.14b**. Ce squelette présente deux types de sites nucléophiles qui peuvent être discriminés par leur caractère dur/mou de la théorie HSAB (Hard and Soft Acid and Base). Alors que les oxygènes présentent un caractère dur et réagissent préférentiellement avec un électrophile plutôt dur, le carbone central est un nucléophile mou qui privilégiera l'attaque d'un électrophile mou.²⁰

Il a été rapporté par notre groupe que l'addition de réactifs alkylants durs comme le triflate de méthyle sur des complexes de rhodium(I) à ligand *mal*oNHC conduisait quasi-quantitativement et sélectivement à une O-alkylation du squelette malonate.^{15d} En nous inspirant de cette réactivité des complexes métalliques des *mal*oNHCs, nous avons effectué la O-alkylation du complexe d'or **2.14b** par traitement avec un excès de triflate de méthyle (Schéma 3.III.1). Cette réaction est effectuée à température ambiante dans le dichlorométhane. La formation du composé **3.12** est facilement suivie par décoloration du milieu réactionnel. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 96% sous forme de cristaux incolores, après purification par cristallisation, et a été entièrement caractérisé. L'alkylation d'un oxygène du squelette malonate est bien mise en évidence sur le spectre RMN ¹H par apparition d'un singulet à $\delta = 4.30$ ppm correspondant aux protons O-CH₃, et le dédoublement des signaux des isopropyles portés par les atomes d'azote qui reflète la désymétrisation de la molécule.

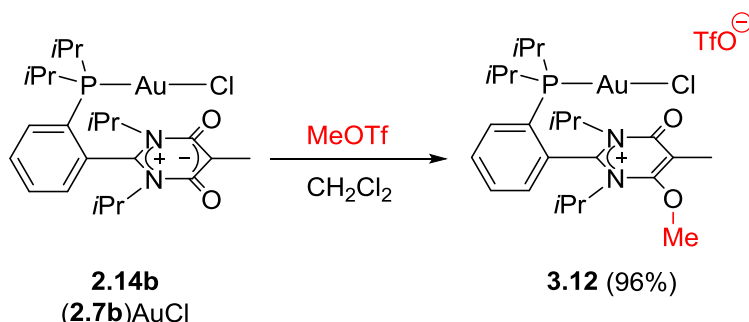


Schéma 3.III.1 : Synthèse du composé 3.12 par O-alkylation de 2.14b.

²⁰ J. Clayden, S. Warren, N. Greeves, P. Wothers, *Chimie Organique* (version française), De Boeck Université, Paris, **2001**.

Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente d'Et₂O dans une solution du complexe **3.12** dans CH₂Cl₂. La structure moléculaire de **3.12** est représentée dans la Figure 3.III.1 et les longueurs de liaisons et angles sélectionnés sont rassemblés dans le Tableau 3.III.2. Ce complexe co-cristallise avec une molécule de dichlorométhane.

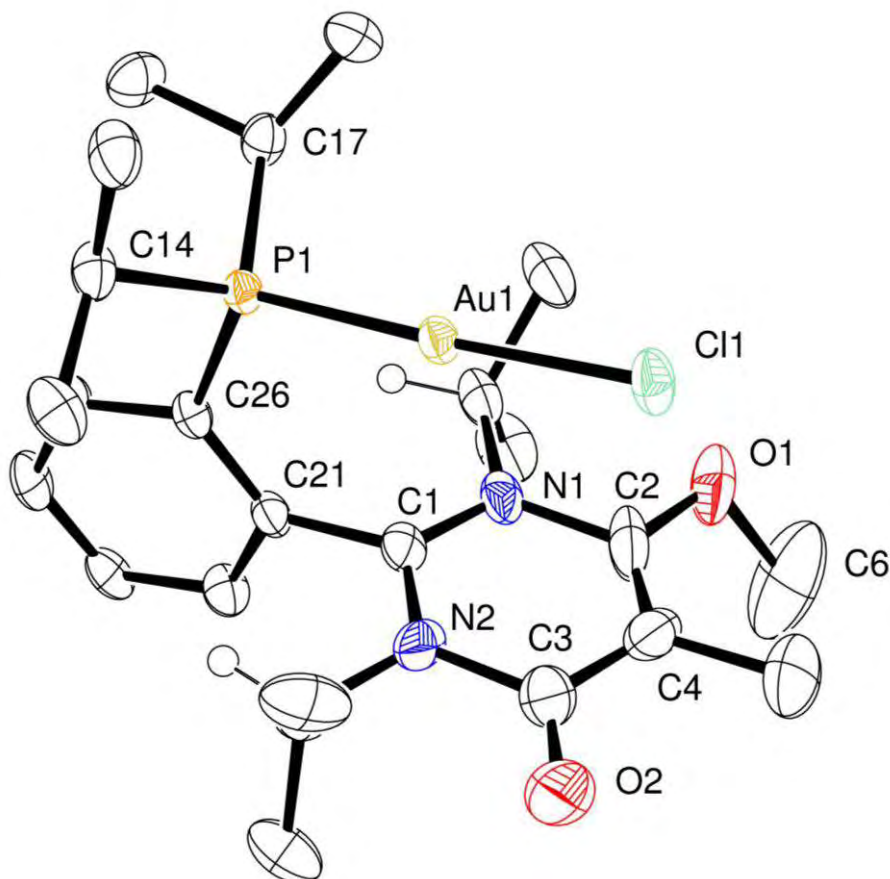


Figure 3.III.1 : Structure moléculaire du complexe 3.12 (ellipsoïdes dessinés à 50% de probabilité). Pour plus de clarté, la molécule de solvant co-cristallisé, le contre-anion ainsi que les atomes d'hydrogène ont été omis excepté ceux des groupes N-isopropyles.

Longueurs de liaisons (Å)		Angles de liaisons (deg)	
C1-N1	1.327(7)	N1-C1-N2	121.6(5)
C1-N2	1.346(8)	N1-C1-C21	119.1(5)
N1-C2	1.435(7)	N2-C1-C21	118.5(5)
N2-C3	1.425(8)	C1-N2-C3	122.4(6)
C2-C4	1.344(10)	C1-N1-C2	118.1(5)
C3-C4	1.396(11)	C4-C2-N1	121.0(6)
C2-O1	1.333(8)	C4-C3-N2	115.7(6)
C6-O1	1.523(11)	C2-C4-C3	121.0(6)
C3-O2	1.236(9)	C2-O1-C6	110.2(7)
P1-Au1	2.2362(13)	P1-Au1-Cl1	177.24(5)
Cl1-Au1	2.2865(13)	N1-C1-C21-C26	95.42
Au1-C1	3.117	ΣC1	359.2

Tableau 3.III.2 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 3.12.

L'étude radiocristallographique de **3.12** permet d'arriver aux conclusions suivantes : L'alkylation de l'oxygène O1 restaure partiellement l'alternance des liaisons simples et doubles le long de l'unité malonate [O2-C3 : 1.236(9) Å, C3-C4 : 1.396(11) Å, C4-C2 : 1.344(10) Å, C2-O1 : 1.333(8) Å]. La partie amidinium NCN est peu affectée par l'introduction du méthyle sur le malonate comme illustré par les changements peu significatifs des longueurs des liaisons C1-N1 (1.327(7) Å) et C1-N2 (1.346(8) Å) par rapport à une bétaine de pyrimidinium zwitterionique (C-N : ~ 1.33 Å). Les liaisons N1-C2 et N2-C3, respectivement de 1.435(7) Å et de 1.425(8) Å, sont comparables à des liaisons simples de type C_{sp}³-N_{sp}² (1.45-1.47 Å) plutôt qu'à des liaisons amides (1.32-1.34 Å),²¹ ce qui indique une absence de conjugaison entre les parties amidinium et malonate comme observé dans la bétaine de pyrimidinium du composé de départ **2.14b**. Il n'y aura donc qu'un léger effet (inductif attracteur) sur l'électrophilie de l'amidinium. La distance Au-C1 (3.117 Å) dans **3.12** est du même ordre de grandeur que dans le composé zwitterionique **2.14b** (3.129 Å). L'alkylation du malonate n'induit donc pas de diminution significative de la distance Au-C1. Ces distances restent largement supérieures à celles rencontrées dans les liaisons de type Z dans les complexes phosphino-borane d'or.

En résumé, la modification post-complexation de la phosphine **2.7b** dans le complexe **2.14b** est réalisée de manière efficace par réaction avec MeOTf pour générer une phosphine cationique. Cependant, au vu de l'analyse radiocristallographique, on peut conclure que la O-méthylation de **2.7b**, induisant une légère augmentation de l'électrophilie de l'amidinium,^{15a} n'a que peu d'influence sur l'interaction Au-C1. Ces observations expérimentales devront être complétées et confirmées par des calculs AIM sur le complexe **3.12**.

3. C-Méthylation des complexes **2.14b-c**

a) Synthèse et caractérisation du complexe **3.13**

La C-méthylation de l'unité malonate de l'hétérocycle peut être effectuée sur le complexe **2.14b** par traitement avec un large excès d'iodure de méthyle dans un solvant polaire (Schéma 3.III.2).²² Le complexe **3.13** est isolé avec un rendement de 54% sous forme de cristaux rouges après purification par cristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/pentane. Ce composé a été entièrement caractérisé par RMN, spectrométrie de masse et analyse élémentaire. Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente de pentane dans une

²¹ (a) F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R.J. Taylor, *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1 ; (b) A. G. Orpen, L. Brammer, F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, S1.

²² **N.B.** : Le composé **3.13** est représenté sous la forme d'un complexe d'or(III). Une interconversion avec une forme or(I) qui sera discutée dans la suite de ce chapitre a été mise en évidence. Dans un but d'uniformité, nous représenterons **3.13** comme un complexe d'or(III).

solution du complexe **3.13** dans CH₂Cl₂. La structure moléculaire de **3.13** est représentée dans la Figure 3.III.2 et les longueurs de liaisons et angles sélectionnés sont rassemblés dans le Tableau 3.III.3.

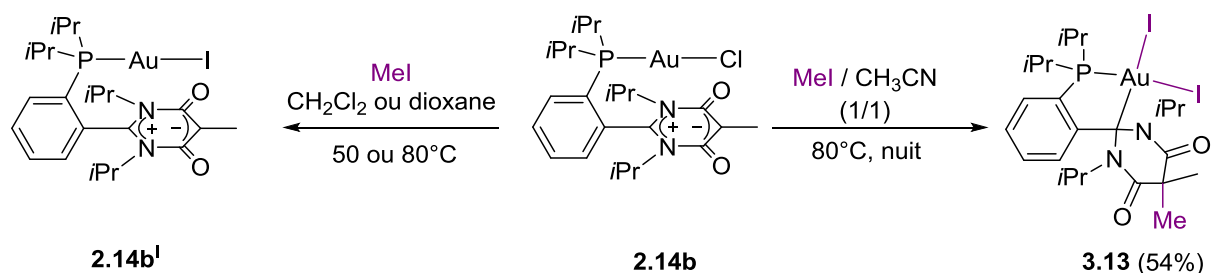


Schéma 3.III.2 : Réaction de 2.14b avec l'iodure de méthyle.

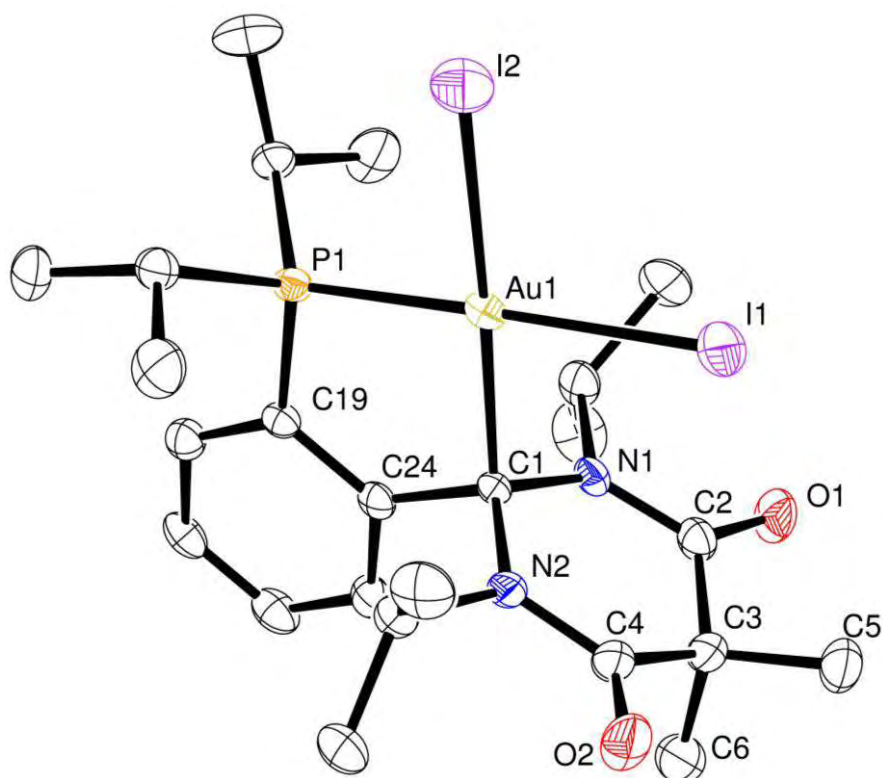


Figure 3.III.2 : Structure moléculaire du complexe 3.13 (ellipsoïdes dessinés à 50% de probabilité). Pour plus de clarté les atomes d'hydrogène ont été omis.

Longueurs de liaisons (Å)		Angles de liaisons (deg)	
C1-N1	1.440(4)	N1-C1-N2	114.2(3)
C1-N2	1.437(4)	C1-N2-C4	125.3(3)
N1-C2	1.370(4)	C1-N1-C2	125.6(3)
N2-C4	1.367(5)	C3-C2-N1	118.0(3)
C2-C3	1.522(5)	C3-C4-N2	118.5(3)
C3-C4	1.510(4)	C2-C3-C4	114.6(3)
C2-O1	1.216(4)	P1-Au1-I1	177.89(2)

C4-O2	1.229(5)	P1-Au1-I2	91.43(2)
P1-Au1	2.3002(8)	P1-Au1-C1	87.35(8)
I1-Au1	2.6528(3)	C1-Au1-I1	90.66(8)
I2-Au1	2.7105(3)	I1-Au1-I2	90.596(8)
Au1-C1	2.246(3)	Σ Au1	360.04
		Σ C1	334.1

Tableau 3.III.3 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 3.13.

A l'état solide le complexe **3.13** présente une géométrie de coordination plan-carré, présentant un ligand L et trois ligands X, typique d'un complexe d⁸ d'or (III) (Σ Au1 : 360.04 °). Le carbone C1 est maintenant d'hybridation C_{sp}³ comme le confirme sa pyramidalisation partielle (Σ C1 : 334.1°) ainsi que l'élongation des distances interatomiques C1-N1 et C1-N2 (1.440(4) Å et 1.437(4) Å respectivement) maintenant comparables à des liaisons simples C_{sp}³-N_{sp}² (1.45-1.47 Å).²¹ La distance P1-Au1 (2.3002(8) Å) est dans la gamme des longueurs attendues pour une telle liaison de coordination mais est allongée par rapport à celles rencontrées dans le précurseur **2.14b** (P1-Au1 : 2.2350(7) Å). La liaison Au1-I2 de 2.7105(3) Å pour le ligand iodo en *trans* du carbone C1 est plus longue que la liaison Au1-I1 2.6528(3) Å pour l'iodo en *trans* de l'atome de phosphore. Ces longueurs Au-I sont similaires à celles rapportées dans la littérature.²¹ Ceci suggère un effet *trans* plus fort de la part du carbone C1 (ligand alkyle) que de la phosphine. La distance Au1-C1 de 2.246(3) Å est légèrement plus longue que celles décrites pour des complexes d'or(III) à ligands (P,C) cyclométallés (2.04-2.07 Å),²³ et pourrait indiquer une plus grande labilité de la liaison Au-C.

Cette structure permet également de mettre en évidence l'hybridation sp³ du carbone C3. L'élongation, par rapport au composé **2.14b**, des distances C2-C3 (1.522(5) Å) et C3-C4 (1.510(4) Å), devenues des liaisons C-C simples, est une preuve de la disparition de la délocalisation électronique sur l'unité malonate. En outre, les liaisons N1-C2 (1.370(4) Å) et N2-C4 (1.367(5) Å) sont caractéristiques de liaisons C-N de type amide (1.32-1.34 Å).²¹ Ces données structurales montrent que la partie hétérocyclique ne présente plus le comportement d'une bétaine de pyrimidinium mais celui d'une hexahydropyrimidine-4,6-dione.

En solution, la formation de **3.13** peut être suivie par RMN ³¹P{¹H}, dans laquelle le signal de l'atome de phosphore passe de δ = 45.3 ppm dans **2.14b** à δ = 57.3 ppm dans **3.13**. De même, la quaternisation du carbone malonique entraîne un important et caractéristique

²³ (a) J. Guenther, S. Mallet-Ladeira, L. Estevez, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1778 ; (b) R. V. Parish, P. Boyer, A. Fowler, T. A. Kahn, W. I. Cross, R. G. Pritchard, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 2287 ; (c) M. A. Bennett, K. Hoskins, W. R. Kneen, R. S. Nyholm, P. B. Hitchcock, R. Mason, G. E. Robertson, A. D. C. Towl, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4591.

déplacement vers les champs forts du signal de ce carbone en RMN ^{13}C [**2.14b** : $\delta(\text{C}_{(5)}) = 96.8 \text{ ppm}$, **3.13** : $\delta(\text{C}_{(5)}) = 51.8 \text{ ppm}$]. Par contre, le signal du carbone de l'unité N_2C dans le complexe **3.13** à $\delta = 159.0 \text{ ppm}$ se situe dans une zone de déplacements chimiques totalement inhabituelle pour un carbone hybridé sp^3 . Sa variation par rapport à celui du carbone N_2C de **2.14b** est très faible et est même dans le sens opposé à celle attendue [**2.14b** : $\delta = 155.0 \text{ ppm}$]. Ce signal est donc incohérent avec la structure d'or(III) de **3.13** observée en phase solide. Ce point sera discuté plus en détails par la suite en partie c).

Le complexe **3.13** comporte exclusivement des ligands iodures qui ont déplacé quantitativement le ligand chlorure présent dans **2.14b**. En effet, on observe que l'iodure de méthyle réagit rapidement avec le complexe **2.14b** à température ambiante dans une réaction d'échange de ligands anioniques pour donner quantitativement le complexe d'or(I) **2.14b^I** (Schéma 3.III.2). Cette réaction est très bien suivie par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, où le signal de l'atome de phosphore est déplacé de $\delta = 45.3 \text{ ppm}$ dans **2.14b** à $\delta = 49.9 \text{ ppm}$ dans **2.14b^I**. Enfin, il est à noter que la nature du solvant joue un rôle primordial dans l'issue de cette réaction. Alors que les solvants peu polaires et dissociants (CH_2Cl_2 , Dioxane, THF) ne conduisent qu'à l'échange chlore/iode – même à 80°C et sur une nuit –, les solvants polaires et dissociants tels que le DMF ou l'acétonitrile permettent une conversion totale de **2.14b**. L'acétonitrile s'est révélé être le solvant de choix pour cette réaction, car il permet de générer moins de sous-produits que le DMF.

Tous ces résultats expérimentaux nous permettent de postuler une première explication quant à la formation du complexe **3.13** à partir de **2.14b**. La première étape est constituée très vraisemblablement d'un échange chlore/iode sur le complexe d'or(I) pour donner le complexe **2.14b^I**. Ce dernier réagit ensuite avec l'iodure de méthyle par sa partie malonate dans une réaction de type substitution nucléophile d'ordre 2 qui aboutit à la quaternisation du carbone central du malonate. Le système π délocalisé étant détruit, les deux groupes carbonyles entrent alors en interaction directe avec l'unité amidinium, qui devient suffisamment électrophile pour accepter un transfert électronique de la part du centre or(I) placé au-dessus du carbone de l'amidinium. Cette réaction peut être ainsi vue comme une réaction d'oxydation du centre or(I) par le ligand 2-LudoPhos induite par une modification du ligand par alkylation.

Une étude théorique par DFT visant à confirmer ce mécanisme réactionnel a été entreprise et sera détaillée à la fin de ce chapitre. Avant cela, nous allons décrire dans les deux parties suivantes les études expérimentales réalisées pour éclaircir l'approche de l'iodure de méthyle sur le complexe d'or(I) et la nature réelle des espèces en solution.

b) Etude de la stéréosélectivité de la réaction de C-alkylation

Deux approches de l'iodure de méthyle sur la partie malonate sont a priori à considérer. Soit MeI attaque par la « face du dessus » de la bétaine de pyrimidinium contenant l'unité Aul, soit il attaque par la « face du dessous » située en sphère externe de coordination. Il est naturel de supposer que cette dernière voie est privilégiée, au regard de l'encombrement très important de la « face supérieure » induit par la présence des atomes d'or et d'iode. Par contre, un mécanisme passant par une addition oxydante de MeI sur le centre Au(I) puis transfert du méthyle sur l'unité malonate n'est pas non plus à exclure. Afin de discriminer entre ces différentes possibilités, nous nous sommes alors intéressés à la stéréosélectivité de cette réaction de méthylation. Partant de **2.14b**, l'utilisation d'iodure de méthyle ne permet pas de discriminer la face d'attaque de l'unité malonate, puisque le carbone « malonique » est substitué par deux méthyles. Nous avons donc tenté d'utiliser des agents alkylants différents tels que le chlorure ou le bromure de benzyle ou l'iodure d'éthyle. Cependant, nous n'avons pas réussi à isoler et à cristalliser les produits de réaction.

Ce problème a pu être résolu en inversant l'approche. En effet, la méthylation par MeI du complexe d'or **2.14c** présentant un substituant éthyle sur le malonate aboutirait alors à une unité malonique substituée par un méthyle et un éthyle qui sont facilement identifiables. Ainsi, la réaction entre le composé **2.14c** et un large excès d'iodure de méthyle dans les mêmes conditions que précédemment a permis d'obtenir le complexe **3.14**, sous forme de cristaux rouges, avec un rendement de 65% après purification par cristallisation (Schéma 3.III.3). Ce composé a été entièrement caractérisé par RMN, spectrométrie de masse et analyse élémentaire.

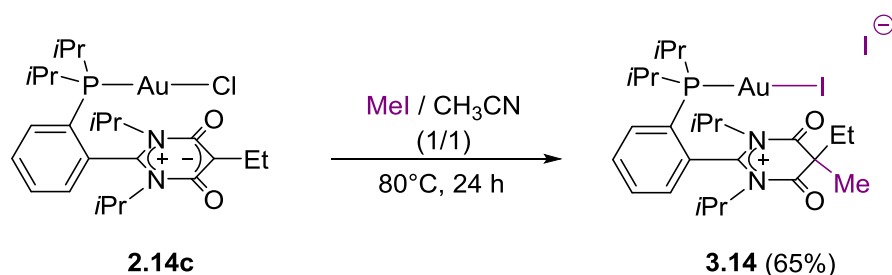


Schéma 3.III.3 : Obtention du composé **3.14** par C-alkylation de **2.14c**.

Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente d'Et₂O dans une solution du complexe **3.14** dans l'acétonitrile. La structure moléculaire de **3.14** est représentée dans la Figure 3.III.3 et les longueurs de liaisons et angles sélectionnés sont rassemblés dans le Tableau 3.III.4.

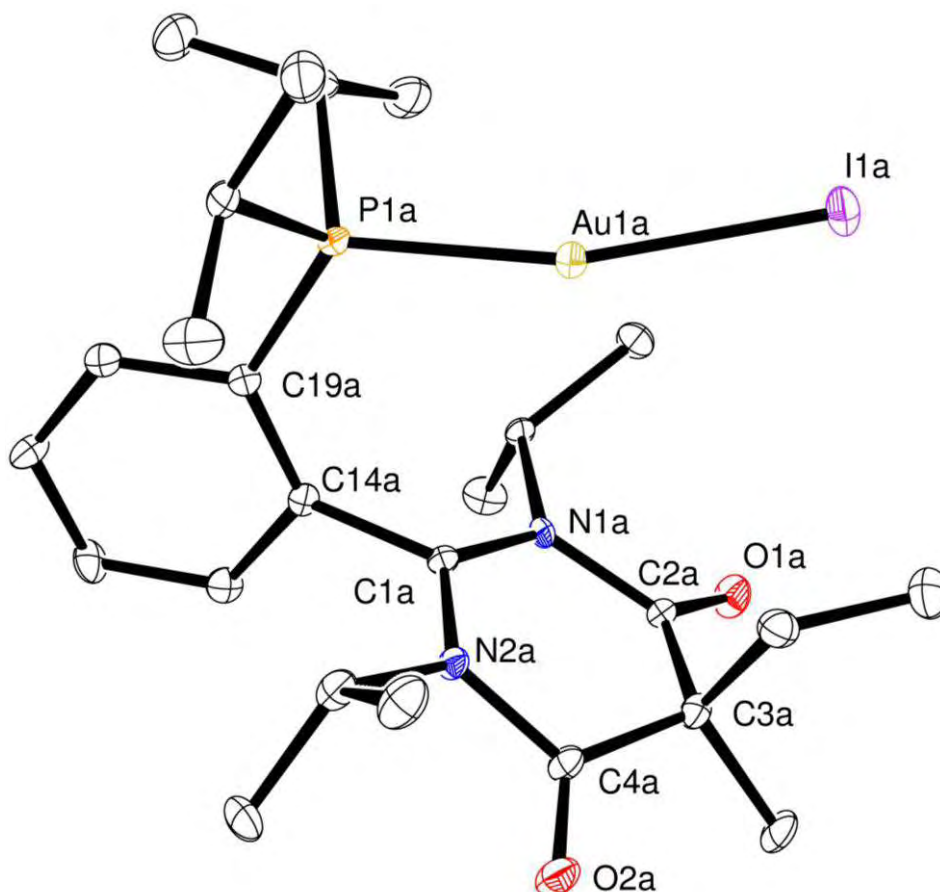


Figure 3.III.3 : Structure moléculaire du complexe 3.14 (ellipsoïdes dessinés à 50% de probabilité). Cette dernière cristallise sous forme de deux molécules indépendantes par maille, possédant des mesures structurales quasi-identiques. Seule la molécule A est représentée. Pour plus de clarté, le contre-ion iodure ainsi que les atomes d'hydrogène ont été omis.

Longueurs de liaisons (Å)		Angles de liaisons (deg)	
C1a-N1a	1.344(6)	N1a-C1a-N2a	122.1(4)
C1a-N2a	1.349(6)	C1a-N2a-C4a	121.7(4)
N1a-C2a	1.447(6)	C1a-N1a-C2a	121.3(4)
N2a-C4a	1.438(6)	C3a-C2a-N1a	117.8(4)
C2a-C3a	1.505(7)	C3a-C4a-N2a	115.9(4)
C3a-C4a	1.509(7)	C2a-C3a-C4a	112.0(4)
C2a-O1a	1.204(6)	P1a-Au1a-I1a	164.47(3)
C4a-O2a	1.188(6)	N1a-C1a-C14a-C19a	96.3
P1a-Au1a	2.2539(13)	Σ C1	359.1
I1a-Au1a	2.5605(4)		
Au1a-C1a	3.486		

Tableau 3.III.4 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 3.14.

Contrairement à ce qui a été observé pour le complexe **3.13**, la structure en phase solide de **3.14** présente un centre Au1a dicoordiné avec une géométrie de coordination déviant légèrement d'une coordination linéaire (P1a-Au1a-I1a : 164.47(3)) et une distance interatomique minimale entre le centre Au et le deuxième iodure I⁻ égale à 6.269 Å, excluant toute liaison et interaction entre eux. Cette configuration est typique d'un centre or(I). De plus, aucune interaction entre Au1a et C1 ne peut être envisagée étant donné que la distance Au1a-C1a [3.486 Å] est beaucoup plus grande que celle rencontrée dans le complexe **2.14b** [Au-C : 3.129 Å] analogue du précurseur **2.14c**. Une explication potentielle de la différence entre les structures de **3.13** et **3.14** pourrait être l'encombrement stérique induit par le groupe éthyle dans **3.14** qui empêche l'approche du centre métallique vers l'amidinium. Il est également intéressant de noter que les liaisons N1a-C2a et N2a-C3a, respectivement de 1.447(6) Å et de 1.438(6) Å, sont significativement plus longues que des liaisons amides (1.32-1.34 Å), ce qui pourrait refléter une interaction beaucoup plus faible des carbonyles électro-attracteurs avec l'unité amidinium.

Enfin, notre hypothèse de départ, consistant en une attaque de l'iodure de méthyle en sphère externe de coordination, est confirmée par la position du substituant méthyle de l'hétérocycle sur la face opposée au centre métallique.

c) Etude de la nature des complexes **3.13** et **3.14** en solution par RMN

Les formes Au(I) cationique à unité amidinium, trouvée pour **3.14** et Au(III) à ligand alkyle observée pour **3.13** en phase solide diffèrent principalement par l'hybridation du carbone central N₂C de l'unité amidinium-aminal. Cette différence devrait alors se traduire de manière claire par spectroscopie RMN ¹³C puisque le déplacement chimique est très sensible à l'hybridation de l'atome de carbone considéré. Le Tableau 3.III.5 résume les différents déplacements chimiques de ce carbone observés pour les complexes **2.14b-c** et **3.12-14**.

Complexe	δ(N ₂ C) (ppm) ^a
2.14b	155.0 ^b
2.14c	155.0
3.12	158.3
3.13	159.0
3.14	166.5

^a dans CDCl₃ ; ^b dans CD₂Cl₂

Tableau 3.III.5 : Valeurs des déplacements chimiques du carbone central de l'unité amidinium-aminal dans les complexes d'or synthétisés.

Les études par RMN ¹³C de **3.12** et de **3.14** en solution dans CDCl₃ sont totalement cohérentes avec les structures cristallines obtenues. En particulier, le carbone central de l'unité amidinium N₂C résonne à δ = 158.3 ppm dans **3.12** et δ = 166.5 ppm dans **3.14** : les

déplacements chimiques sont légèrement déplacés vers les champs faibles par rapport à ceux observés pour ce carbone dans les complexes de départ **2.14b-c** ($\delta(\text{N}_2\text{C}) = 155.0$ ppm). Cette variation s'explique parfaitement en considérant l'augmentation de l'électrophilie de l'unité amidinium dans ces complexes. Par contre, comme nous l'avons déjà mentionné en a), le déplacement chimique de ce carbone dans le complexe **3.13** [$\delta = 159.0$ ppm] est incohérent avec la structure d'or(III) observée en phase solide. En effet, ce carbone est hybridé sp^3 dans le complexe cristallisé et son déplacement chimique est attendu à beaucoup plus haut champ. A titre de comparaison, nous avons rassemblé dans la Figure 3.III.4 les exemples les plus pertinents pour estimer la gamme de déplacements chimiques dans laquelle aurait dû se situer ce carbone avec cette hybridation. Le carbone lié au centre or(III) résonne à champ fort [$-10 \text{ ppm} < \delta < 30 \text{ ppm}$] dans les complexes alkyles d'or(III).²⁴ Plusieurs exemples de hexahydropyrimidin-4,6-diones purement organiques ont été rapportés par notre équipe et le carbone en question résonne toujours en dessous de 100 ppm, même substitué par trois hétéroatomes électroattracteurs.^{15a,16} Enfin, à notre connaissance, il n'existe qu'un seul exemple dans la littérature d'aminal C-coordiné à un centre métallique dont la RMN ^{13}C a été correctement reportée.^{25,26} Dans ce cas, le déplacement chimique du carbone se situe à $\delta = 100.8$ ppm dans ce complexe de zirconium.

Ces résultats combinés nous permettent de supposer que le complexe **3.13** n'est pas sous la forme Au(III) **3.13^{III}** avec une liaison Au-C mais plutôt sous la forme **3.13^I** ionique dans laquelle le centre Au(I) se place au-dessus de l'amidinium cationique de l'hétérocycle comme dans le cas de **3.14**. Cet « équilibre » supposé semble alors très sensible à l'encombrement stérique puisqu'aucune forme de type Au(III) n'a pu être détectée pour **3.14** (Schéma 3.III.4).

Afin de confirmer et d'étayer ce travail expérimental, nous avons également conduit des études théoriques de niveau DFT en collaboration avec Karinne Miqueu et Stéphane Labat de l'IPREM à Pau et que nous allons présenter dans la partie suivante.

²⁴ (a) F. Rekhroukh, R. Brousses, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* DOI: 10.1002/anie.201409604 ; (b) N. Kasuga, Y. Ishizaki, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 433, 337; (c) V. J. Scott, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Organometallics* **2010**, 29, 4090.

²⁵ C. Romain, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, S. Bellemin-Laponnaz, S. Dagorne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2198.

²⁶ Autres exemples dont la RMN n'est pas correctement décrite : (a) A. A. Danopoulos, N. Tsoureas, J. C. Green, M. B. Hursthouse, *Chem. Commun.* **2003**, 756 ; (b) T. Steinke, B. K. Shaw, H. Jong, B. O. Patrick, M. D. Fryzuck, J. C. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10461.

Complexes d'or(III) à ligands alkyles

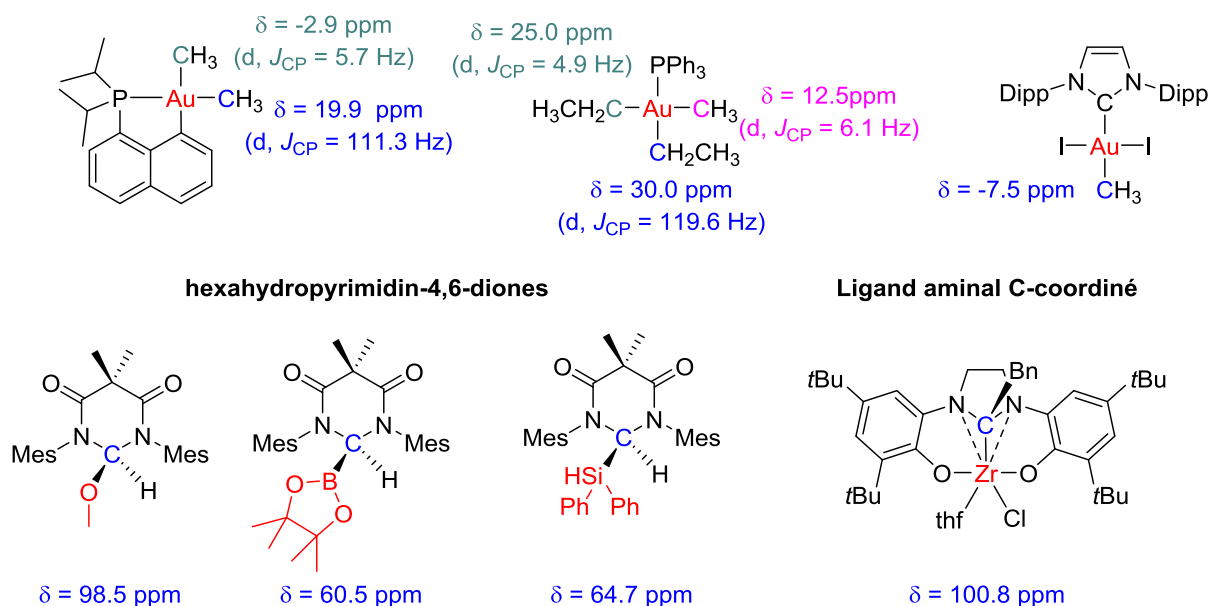


Figure 3.III.4 : Exemples pertinents de déplacements chimiques pour des carbones hybridés sp^3 .

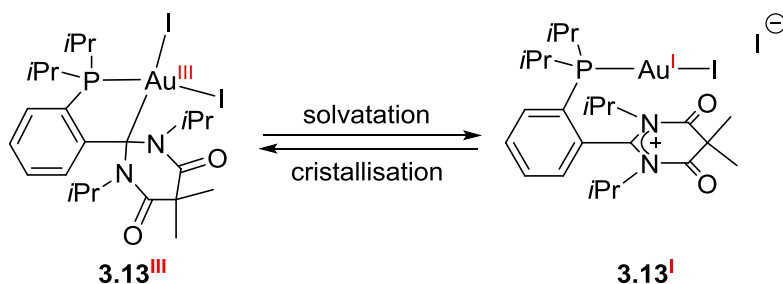


Schéma 3.III.4 : Interconversion entre les formes **3.13^{III}** et **3.13^I**.

d) Etudes théoriques par DFT de la réaction de C-méthylation

La première étape de cette étude par DFT consiste à sélectionner la fonctionnelle qui rend le mieux compte des résultats expérimentaux. Ceci a été effectué sur le complexe d'or(I) **2.14b** et les bases utilisées sont SDD + f pour l'atome d'or, SDD + d,f pour l'iode et 6-31G** pour les autres atomes. La fonctionnelle M06-2X s'est ainsi révélée la mieux adaptée pour reproduire les paramètres géométriques expérimentaux de **2.14b** et sera donc utilisée pour toute la suite. Comme nous avons vu que le ligand chloro du composé **2.14b** est échangé spontanément par un iode à température ambiante pour donner le composé **2.14b^I**, les calculs de la réactivité et du chemin réactionnel démarreront à partir de son analogue calculé **3.15***.

Les orbitales moléculaires de **3.15*** impliquées dans cette réactivité ont été modélisées (Figure 3.III.5). La HOMO est centrée sur l'unité malonate et est principalement formée par l'orbitale non-liante $2p^{\pi}_{C3}$ localisée sur le carbone C3 portant une charge négative. Ceci nous

confirme bien le caractère nucléophile du squelette malonate. La LUMO+2 est, quant à elle, fortement localisée sur la $2p^{\pi^*}_{C1}$ du carbone C1 et sera impliquée dans la formation de la liaison Au-C1.

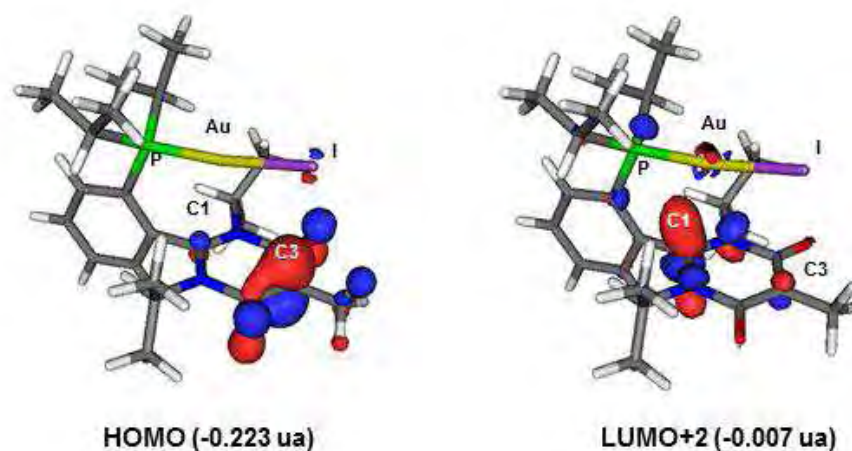


Figure 3.III.5 : Orbitales moléculaires clés impliquées dans la réactivité de 3.15*.

Sept minima sont trouvés sur la surface d'énergie potentielle en phase gazeuse après addition d'iodure de méthyle. Ces minima peuvent être classés suivant quatre formes : Y, T, forme ionique et produit d'addition oxydante de l'iodure de méthyle sur l'or. Ces formes sont représentées sur la Figure 3.III.6 et leurs paramètres géométriques ainsi que leur stabilité relative par rapport au couple des réactifs (**3.15***+MeI) sont rassemblées dans le Tableau 3.III.6.

	Formes Y		Produits d'addition oxydante		Formes ioniques		Forme T	3.13 (RX)
	I _a	I _b	II _a	II _b	III _a	III _b	IV	
P-Au	2.308	2.307	2.502	2.350	2.288	2.284	2.299	2.300
Au-I1	2.743	2.730	2.704	2.810	2.741	2.615	2.689	2.653
Au-I2	2.972	3.015	2.665	2.669	2.926	/	2.805	2.710
Au-C1	3.423	3.405	3.650	3.790	3.197	3.161	2.250	2.246
PAuI1	144.26	149.50	/	87.65	152.39	179.59	177.24	177.89
PAuI2	105.64	104.92	95.67	166.65	100.01	/	90.20	91.43
PAuC1	68.70	67.39	62.75	61.02	74.52	73.89	87.63	87.34
I1AuI2	107.44	104.17	175.80	93.07	107.31	/	91.61	90.60
ΣAu	357.34	358.59	360.05	360.51	359.77	/	359.05	358.69
ΣC1	358.86	359.29	359.64	359.53	357.41	359.77	333.55	334.18
ΔG	-2.0	-2.3	27.0	29.6	-9.7	-10.8	-8.9	

Tableau 3.III.6 : Principaux paramètres géométriques des minima en phase gazeuse (distances en Å et angles en deg) et stabilité relative par rapport à (**3.15*** + MeI) (ΔG en kcal.mol⁻¹)

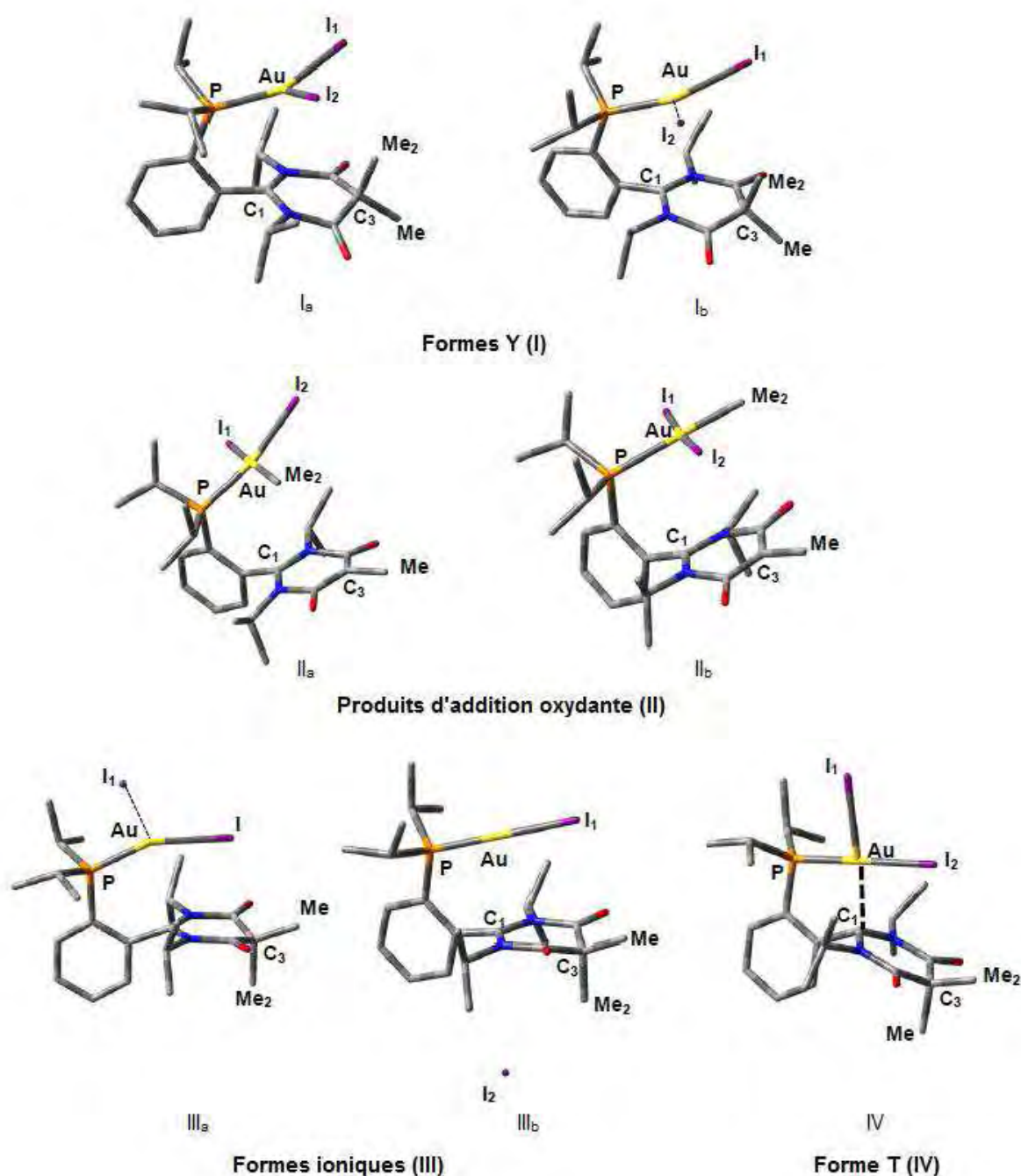


Figure 3.III.6 : Représentation des différents minima trouvés sur la surface d'énergie potentielle en phase gazeuse après addition d'iodure de méthyle.

Cette analyse des minima en phase gazeuse permet d'arriver aux conclusions suivantes :

- 1) les produits d'addition oxydante **II_{a-b}** sont particulièrement hauts en énergie et donc très peu stables. Ce résultat reflète le caractère récalcitrant des complexes Au(I) à s'engager dans ce processus rédox ;
- 2) la réaction vers les formes en Y **I_{a-b}** est légèrement exergonique, et
- 3) les formes ioniques **III_{a-b}** et la forme T **IV** sont, de loin, les plus stables et

sont quasiment isoénergétiques. Il est à noter que la forme **IV** présente un agencement comparable à la structure radiocristallographique de **3.13**.

Dans le but de déterminer l'influence des solvants sur cette réaction, les minima de la surface d'énergie potentielle ont été recalculés grâce au modèle SMD dans lequel le solvant est représenté par un continuum diélectrique. Cinq minima sont alors localisés sur la surface d'énergie potentielle. Leurs structures moléculaires sont décrites sur la Figure 3.III.7 et leurs paramètres géométriques et leur stabilité relative par rapport aux réactifs (**3.15**⁺+MeI) sont rassemblés dans le Tableau 3.III.7.

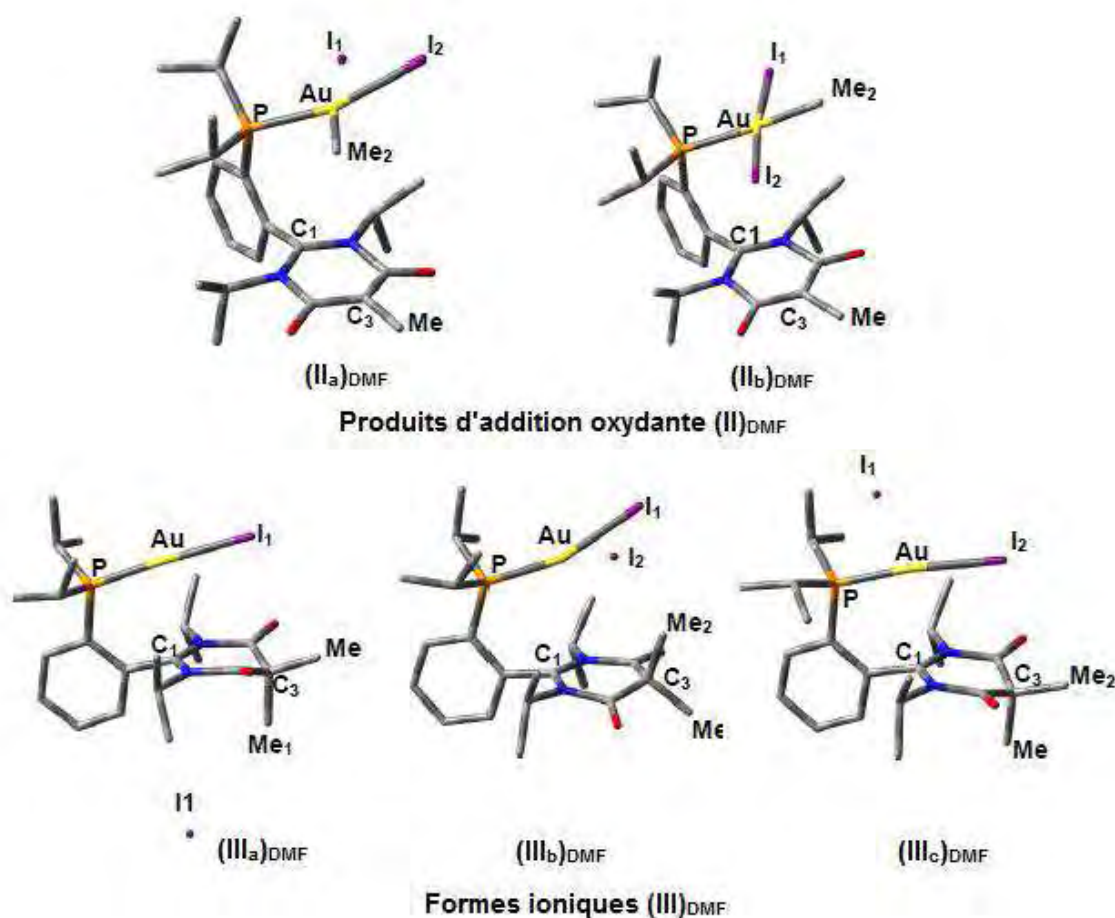


Figure 3.III.7 : Représentation des différents minima trouvés sur la surface d'énergie potentielle dans le DMF après addition d'iodure de méthyle.

	Produits d'addition oxydante		Formes ioniques			3.13 (RX)
	(IIa) _{DMF}	(IIb) _{DMF}	(IIIa) _{DMF}	(IIIb) _{DMF}	(IIIc) _{DMF}	
P-Au	2.328	2.497	2.280	2.293	2.276	2.300
Au-I1	2.917	2.709	2.711	2.729	2.730	2.653
Au-I2	2.772	2.687	/	/	/	2.710
Au-C1	3.817	3.845	3.100	3.373	3.122	2.246
PAuI1	90.62	90.44	176.30	161.00	/	177.89
PAuI2	164.35	95.52	/	/	171.21	91.43

PAuC1	61.81	60.89	75.03	68.47	77.25	87.34
I1AuI2	91.28	173.67	/	/	/	90.60
ΣAu	365.75	360.13	/	/	/	358.69
ΣC1	359.53	359.35	359.54	359.59	359.11	334.18
ΔG	36.3	29.9	-22.2	-18.7	-20.0	

Tableau 3.III.7 : Principaux paramètres géométriques des minima dans le DMF (distances en Å et angles en deg) et stabilité relative par rapport à 3.15* + MeI (ΔG en kcal.mol⁻¹)

Les conclusions de ce calcul, prenant en compte le solvant DMF, diffèrent de celles obtenues en phase gaz. En effet, seules les formes ioniques **III_{a-c}** et les produits d'addition oxydante **II_{a-b}** ont pu être localisés. La forme **IV**, analogue à celle obtenue expérimentalement à l'état solide par DRX, n'a pas été localisée dans le DMF ni dans CH₂Cl₂. Cette forme a cependant été trouvée dans un solvant peu dissociant comme le benzène. Ce résultat nous suggère que la polarité du solvant peut influencer sur l'état de dissociation du complexe et sur le degré d'oxydation du centre métallique. Des solvants très polaires pourraient ainsi favoriser une espèce dissociée or(I) par solvation du complexe métallique avec un iodure en contre-ion, tandis que des solvants apolaires pourraient privilégier une forme or(III) où l'iodure est coordonné à l'atome d'or.

Afin de généraliser au composé **3.13** les résultats expérimentaux obtenus grâce au composé **3.15*** sur la stéréochimie et le mécanisme de cette addition, nous avons simulé les différents profils de réaction conduisant à la forme (**III_a**)_{DMF}, qui est la plus stable en solution. Le mécanisme calculé comme étant énergétiquement le plus favorable consiste en une substitution nucléophile d'ordre 2 de l'iodure de méthyle sur le carbone central de l'unité malonate du cycle bétaine de pyrimidinium (Figure 3.III.8). La barrière d'activation de l'attaque par la face opposée au centre métallique, de 18.3 kcal.mol⁻¹ (**TS1_{DMF}**), est plus petite de 4 kcal.mol⁻¹ que celle de l'attaque par la face occupée par le centre métallique (22.5 kcal.mol⁻¹ (**TS2_{DMF}**)). Ce résultat est en accord avec la détermination expérimentale de la stéréosélectivité de l'attaque. Des mécanismes de substitution nucléophile d'ordre 1 ainsi qu'une addition oxydante d'iodure de méthyle sur le centre métallique ont également été envisagés. Ces derniers sont très peu probables au regard des barrières d'activation supérieures à 50 kcal.mol⁻¹ calculées et sont donc inaccessibles.

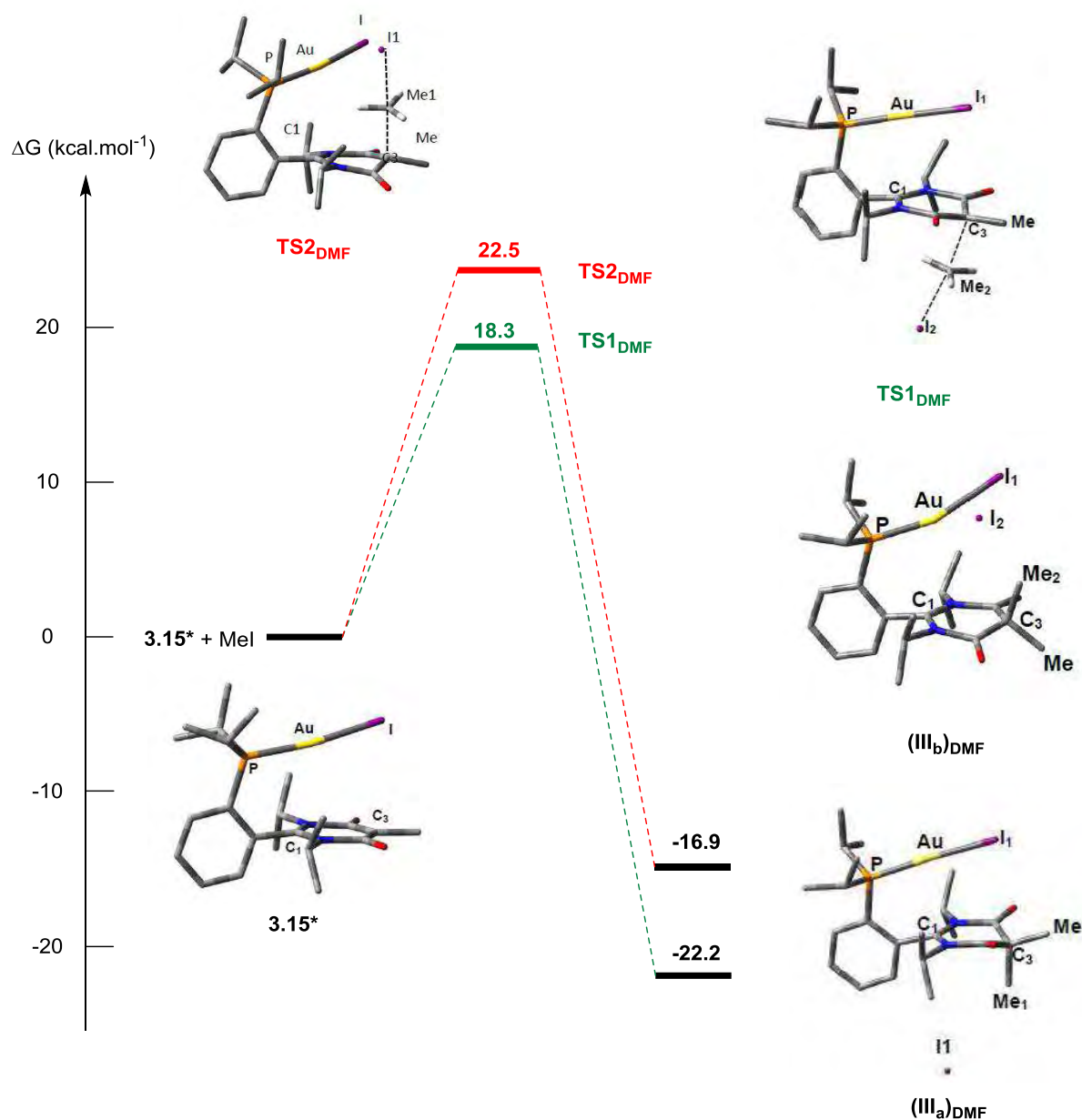


Figure 3.III.8 : Profil énergétique de la SN2 à partir du complexe **3.15***.

Cette étude par modélisation DFT nous a permis de corroborer les résultats expérimentaux et de confirmer que l'addition d'iodure de méthyle sur le ligand passe par une attaque en sphère externe sur la face opposée au centre métallique via une substitution nucléophile d'ordre 2. Ce travail nous révèle également que deux formes quasi-isoénergétiques présentant un degré d'oxydation différent pour l'or sont possibles suivant la polarité du milieu. Les solvants polaires favoriseraient en effet un complexe dissocié ionique d'or(I) tandis qu'une forme associée d'or(III) comparable à la structure radiocristallographique de **3.13** pourrait exister dans les solvants apolaires.

IV. Conclusion

La distance relativement courte entre les centres métalliques or(I), argent(I) et l'unité amidinium de la bétaine de pyrimidium (inférieure à la somme des rayons de van der Waals) dans des complexes de 2-LudoPhos nous avait conduits à supposer l'existence d'une interaction entre le métal et l'hétérocycle. L'existence de cette interaction non-covalente, présentant une énergie calculée par AIM d'environ 2 kcal.mol⁻¹, a pu être confirmée par modélisation DFT sur le complexe d'or(I) **2.14b** et par diffraction des rayons X à haute résolution sur le complexe d'argent(I) **3.7**. Cette interaction peut potentiellement présenter des implications intéressantes pour l'utilisation de ces phosphines en catalyse.

Par analogie aux résultats obtenus dans l'équipe sur la modulation post-complexation des propriétés électroniques des carbènes N-Hétérocycliques anioniques à squelette malonate, nous avons entrepris, dans un deuxième temps, une étude visant à renforcer cette interaction en augmentant l'électrophilie de l'unité amidinium par méthylation de la partie malonate de l'hétérocycle mésoionique. Alors que la O-méthylation n'a *a priori* que peu d'effet sur cette interaction, la quaternisation du carbone central du malonate à l'aide d'iodure de méthyle conduit à l'isolation en phase solide du complexe or(III)-alkyle **3.13**, dérivant d'un transfert électronique intramoléculaire de 2 électrons du centre or(I) vers le carbone central de l'unité amidinium rendue très électrophile. De manière très intéressante, un léger changement dans la structure du complexe de départ entraîne une issue différente à cette réaction avec la caractérisation du complexe ionique d'or(I) à ligand cationique phosphine-amidinium **3.14** en phase solide et en solution. Il s'avère également que le complexe **3.13** en solution est mieux décrit sous la forme d'un complexe or(I) ionique, mettant en lumière une interconversion entre ces deux formes. Tous ces résultats expérimentaux ont été rationalisés et confirmés par calculs DFT.

Ce résultat très original est à notre connaissance le premier exemple qui révèle que, sur un complexe d'or, une modification du squelette de notre ligand par réaction en sphère externe peut induire un changement du degré d'oxydation du métal. De manière surprenante, ce complexe est en équilibre entre deux formes – or(I) et or(III) – suivant l'environnement. L'interconversion entre ces deux états, et en particulier l'état de transition, doit encore être étudié plus en détails. En effet, on peut supposer que cette réaction se fait via un intermédiaire où le carbone de l'amidinium se comporte comme un ligand de type Z. Cette hypothèse doit encore être vérifiée par modélisation.

Cette approche permet de mettre en évidence une nouvelle réactivité des phosphines de type 2-LudoPhos où une dérivatisation post-complexation peut les transformer en ligands non-innocents oxydants ou potentiellement de type Z. Grâce à la grande modularité de cette

plateforme, nous pouvons envisager un réglage fin des propriétés stéréoélectroniques de ces phosphines afin de déceler et d'observer une véritable interaction entre le centre métallique et l'hétérocycle.

-Chapitre 4-

I. Introduction.....	101
II. Développement des voies de synthèse	101
1. Voie A : introduction finale de l'unité phosphine	101
a) Stratégie de synthèse.....	101
b) Synthèse de la N,N'-diisopropyl-benzamidine (4.3)	102
c) Synthèse de l'acide (2-bromophényl)malonique	103
d) Synthèse de la bétaine de pyrimidinium 4.7	103
e) Tentatives de synthèse du ligand cible	104
2. Voies B : formation finale du cycle bétaine de pyrimidinium.....	106
a) Voie B.1 : formation de la bétaine de pyrimidinium par double couplage peptidique final	107
b) Voies B2 : Voies de synthèse infructueuses.....	111
III. Synthèse et caractérisation d'un complexe d'or(I)	113
1. Synthèse du complexe d'or(I) (4.23)	113
2. Etude radiocristallographique du complexe 4.23	114
IV. Conclusion	116

Chapitre 4 : Phosphines de type 5-LudoPhos : synthèse et chimie coordination

I. Introduction

Dans ce chapitre, nous décrivons nos travaux vers la synthèse et la chimie de coordination des phosphines de type 5-LudoPhos.

Dans une première partie nous aborderons les différentes stratégies envisagées afin d'obtenir ces phosphines. Dans un deuxième temps, la complexation d'un représentant achiral de cette famille sur un centre or(I) sera discutée.

II. Développement des voies de synthèse

1. Voie A : introduction finale de l'unité phosphine

a) Stratégie de synthèse

La première stratégie est basée sur une introduction tardive de la partie phosphine par analogie avec la première voie de synthèse développée pour la 2-LudoPhos (cf chapitre 2). L'approche rétrosynthétique est représentée Schéma 4.II.1.

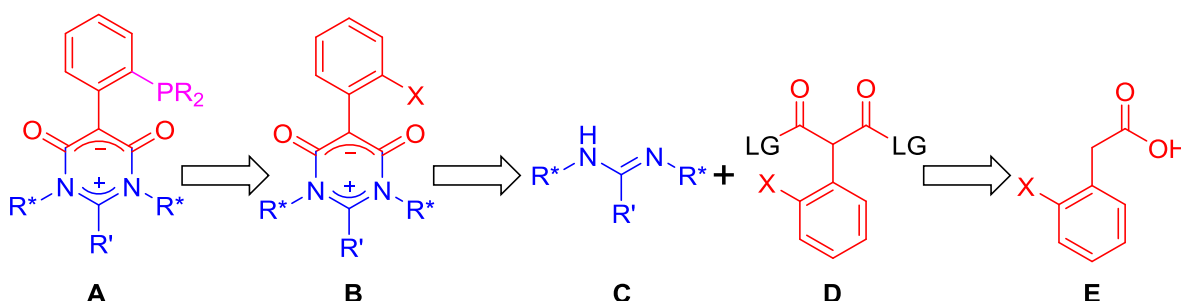


Schéma 4.II.1 : Analyse rétrosynthétique de la voie A.

Ainsi, la phosphine cible **A** serait obtenue par couplage entre un réactif phosphiné et la bétaine de pyrimidinium **B**. Le passage par un organomagnésien ou un organolithien à partir de l'halogénure d'aryle **B** semble approprié et ce dernier pourrait ensuite réagir avec une chlorophosphine. La bétaine de pyrimidinium **B** est l'intermédiaire clé de cette voie de synthèse, sa formation reposerait sur une réaction de cyclisation entre l'amidine **C** et un dérivé d'acide malonique activé de type **D**. L'amidine pourrait être synthétisée à partir d'une amine primaire ou d'un carbodiimide commercial. Le dérivé d'acide malonique activé **D** pourrait être obtenu à partir des acides 2-halogénophénylacétiques qui sont commerciaux.

Pour les raisons évoquées dans le chapitre 2, cette voie de synthèse a été évaluée avec des substituants isopropyles sur les atomes d'azote de l'amidine **C**.

b) Synthèse de la N,N'-diisopropyl-benzamidine (**4.3**)

Cette amidine a été obtenue par deux voies de synthèse différentes :

La première voie développée est similaire à celle décrite dans le chapitre 2 pour la synthèse du composé **2.3**. Dans un premier temps, le couplage entre le chlorure de benzoyle et l'isopropylamine donne le N-(isopropyl)benzamide **4.1** qui est ensuite activé en chlorure d'imidoyle **4.2** (Schéma 4.II.2). Ce dernier réagit avec un deuxième équivalent d'isopropylamine pour conduire à l'amidine **4.3** avec un rendement de 67%.¹

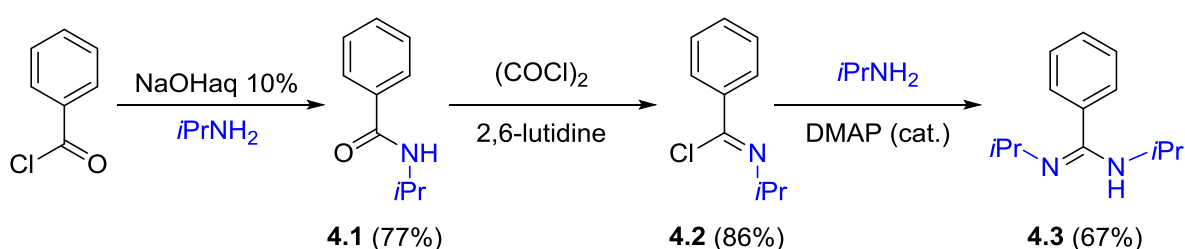


Schéma 4.II.2 : Synthèse de la N,N'-diisopropyl-benzamidine **4.5 à partir du chlorure de benzoyle.**

La deuxième voie vers l'amidine **4.3** consiste en l'addition nucléophile de phényllithium² ou de bromure de phénylmagnésium³ sur le N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC), qui est commercial, dans un solvant étheré tel que THF ou Et₂O (Schéma 4.II.3). Cette synthèse présente l'avantage de ne recourir qu'à une seule étape et est donc plus facile et efficace que la première voie développée. Nous avons par ailleurs observé que l'utilisation du phényllithium a l'avantage de conduire à de meilleurs rendements et à une simplification du traitement de la réaction. Ceci peut s'expliquer par la plus grande solubilité des sels de lithium en phase aqueuse par rapport aux sels de magnésium, ce qui facilite leur élimination. Le rendement modéré de cette réaction peut s'expliquer par une solubilité partielle de l'amidine **4.2** dans l'eau, qui est responsable d'une perte de produit lors des traitements.

¹ P. Benndorf, C. Preuß, P. W. Roesky, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1150.

² T. Hayashida, H. Kondo, J.-I. Terasawa, K. Kirchner, Y. Sunada, H. Nagashima, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 382.

³ M. B. Abrams, M. A. Aubart, D. A. Russo, L. B. Bruce-Gerz. Amidinate Ligand Containing Chemical Vapor Deposition Precursors. Brevet WO2006012052. 02/02/2006

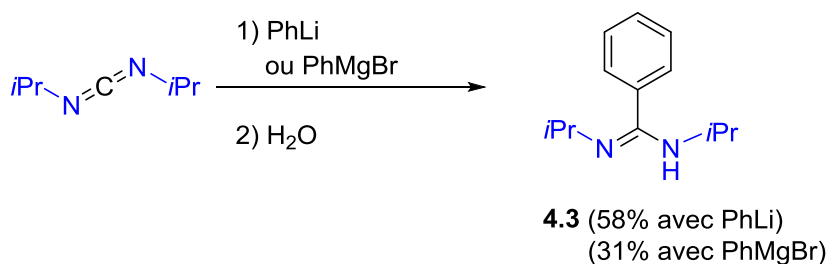


Schéma 4.II.3 : Synthèse de la N,N'-diisopropyl-benzamidine 4.5 à partir du DIC.

c) Synthèse de l'acide (2-bromophényl)malonique

L'acide (2-bromophényl)malonique est obtenu en quatre étapes à partir de l'acide (2-bromophényl)acétique d'après une procédure rapportée dans la littérature.⁴ L'acide commercial est dans un premier temps estérifié par l'éthanol en milieu acide par une procédure classique et donne l'ester **4.4** avec un très bon rendement (Schéma 4.II.4). Le deuxième groupe ester –COOEt est ensuite incorporé dans la structure de **4.4** par réaction de ce dernier avec le carbonate de diéthyle – qui joue le rôle de solvant de la réaction – en présence d'hydruure de sodium NaH à température ambiante. Le mécanisme de cette réaction passe très vraisemblablement par un intermédiaire énolate qui réalise une attaque nucléophile sur le carbonate de diéthyle. Le diester de malonyl obtenu est enfin saponifié pour donner après reprotonation l'acide malonique **4.5** désiré avec un rendement de 69%.

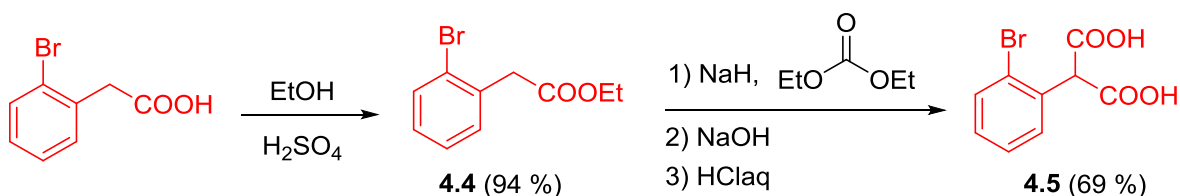


Schéma 4.II.4 : Synthèse de l'acide (2-bromophényl)malonique.

d) Synthèse de la bétaine de pyrimidinium 4.7

Cette bétaine de pyrimidinium est synthétisée de façon similaire à celle décrite dans le chapitre 2 par double couplage peptidique entre l'amidine **4.2** et l'acide (2-bromophényl)malonique **4.5** préalablement activé (Schéma 4.II.5). Cette activation est réalisée par des agents de chloration comme le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle et conduit *in fine* au composé (2-bromophényl)(chlorocarbonyl)cétène **4.6**. La formation de ce dernier peut être facilement expliquée par l'élimination d'une molécule d'HCl de l'intermédiaire dichlorure de (2-bromophényl)malonyl dont l'hydrogène central est rendu

⁴ D. Zhang, E. K. Yum, Z. Liu, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4963.

très acide par la présence des deux groupes chlorocarbonyles et du groupe aryle.⁵ La chloration de cet acide carboxylique avec le chlorure d'oxalyle nécessite l'emploi du DMF comme catalyseur, car cette réaction se fait *via* la génération de l'intermédiaire de Vilsmeier-Haack. La purification du cétène **4.6** n'est pas obligatoire et une simple élimination de l'excès d'agent de chloration suffit généralement avant de l'engager dans la réaction de couplage avec l'amidine **4.3**. Cette réaction est réalisée à 0°C dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine, nécessaire pour piéger le HCl libéré. La bétaine de pyrimidinium **4.7** est obtenue, après purification, avec un rendement modéré sous forme d'un solide jaune.

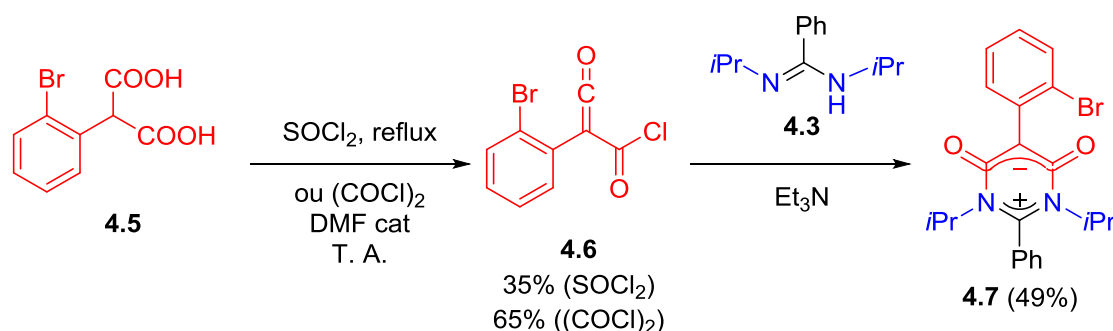


Schéma 4.II.5 : Synthèse de la bétaine de pyrimidinium **4.7**.

e) Tentatives de synthèse du ligand cible

Par analogie à la synthèse de la phosphine 2-LudoPhos **2.7a** présentée chapitre 2, nous avons envisagé de greffer l'unité phosphino sur **4.7** par une séquence échange lithium/halogène – piégeage électrophile à l'aide d'une chlorophosphine.

Dans un premier temps nous avons testé la faisabilité de l'échange brome/métal à partir de la bétaine de pyrimidinium **4.7** à l'aide des réactifs usuels (Schéma 4.II.6) :

- L'utilisation du *n*BuLi, connu pour réaliser des échanges brome/lithium sur des halogénures d'aryles,⁶ conduit à une décomposition de **4.7**.
- Le magnésium métallique ne réagit pas avec **4.7**. L'ajout de chlorure de lithium, rapporté par P. Knochel comme permettant de faciliter l'insertion du magnésium dans la liaison C-Br,⁷ aboutit à la décomposition du milieu réactionnel.
- L'emploi du complexe de chlorure de lithium et de chlorure d'isopropylmagnésium⁸ (*i*PrMgCl·LiCl), qui nous avait permis de réaliser cet échange efficacement sur le

⁵ R. Fischer, F. Lieb, M. Ruther, J. Stettner, C. Erdelen, U. Wachendorff-Neumann, M. Dollinger, K. Luerssen, H.-J. Sante. 5-Aryl-1,3-thiazin-Derivate. Brevet DE4243818. 23/12/1992.

⁶ J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Elsevier Science, Oxford, **2002**.

⁷ F. M. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6802.

composé similaire **2.4** (chapitre 2), conduit dans ce cas-ci à la dégradation de **4.7**. L'utilisation de 1,4-dioxane en supplément de $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$, connu pour faciliter les échanges brome/magnésium dans le cas des substrats désactivés, aboutit également à la décomposition de la bétaine de pyrimidinium **4.7**.

- L'action du chlorure d'isopropylmagnésium en présence de N,N,N',N',N''-pentaméthyl-diéthylène-triamine – mélange connu pour diminuer la réactivité des réactifs de Grignard et ainsi d'éviter les réactions secondaires –⁹ ne conduit à aucune réaction avec **4.7**.

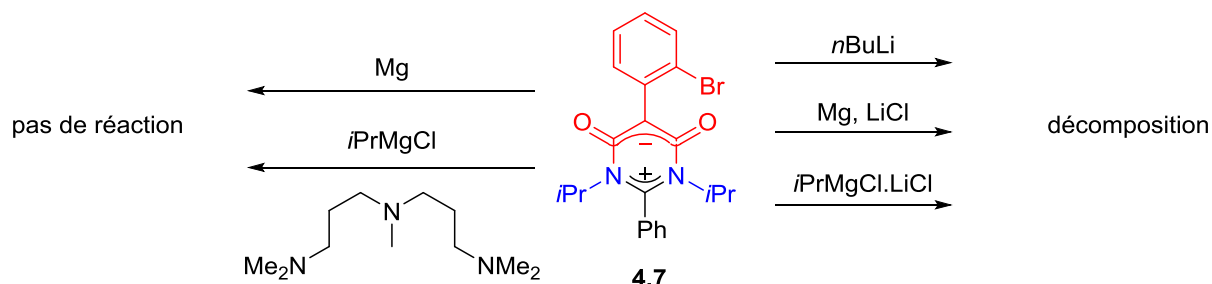


Schéma 4.II.6: Tentatives d'échange Br/Li ou Br/Mg sur le composé 4.7.

Au vu de ces résultats, on peut supposer que la partie malonate de la bétaine de pyrimidinium, en position *ortho* de la liaison C-Br à activer, joue probablement un rôle délétère sur l'issue de cette réaction d'Umpolung. Une explication possible serait que cette dernière engendrerait une charge anionique à proximité immédiate du malonate anionique, ce qui déstabiliserait grandement l'organolithium ou l'organomagnésien intermédiaire. De plus, les décompositions observées pourraient provenir de réactions indésirables au niveau de la bétaine de pyrimidinium.

Suite à ces résultats peu encourageants avec le dérivé bromé **4.7**, nous avons tenté d'utiliser un dérivé iodé plus réactif dans le cas des réactions d'échange halogène/magnésium mais sans succès.

N'ayant pas réussi à réaliser la synthèse d'un organolithien ou d'un réactif de Grignard, nous avons alors envisagé d'effectuer un couplage croisé. En effet, les couplages de

⁸ (a) A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 159; (b) F. Kopp, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2288; (c) A. Krasovskiy, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333.

⁹ (a) X.-J. Wang, Y. Xu, L. Zhang, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3141 ; (b) X.-J. Wang, X. Sun, L. Zhang, Y. Xu, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2006**, 8, 305 ; (c) X.-J. Wang, L. Zhang, X. Sun, Y. Xu, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake *Org. Lett.* **2005**, 7, 5593.

phosphines secondaires ou d'hypophosphites avec des halogénures d'aryles à l'aide de catalyseurs au palladium ou au cuivre ont été précédemment décrits.¹⁰ (Schéma 4.II.7).

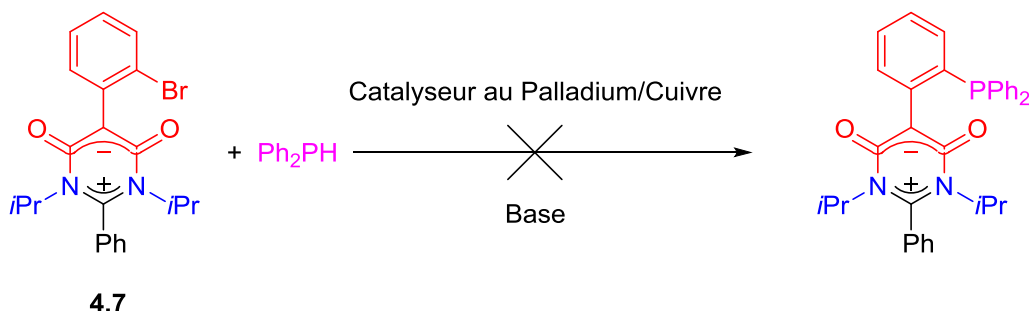


Schéma 4.II.7 : Tentative de couplage de 4.7 avec la diphenylphosphine catalysé par le palladium.

Une première tentative de couplage entre le dérivé bromé de la bétaine de pyrimidinium **4.7** et la diphenylphosphine a été effectuée en utilisant $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ suivant des conditions opératoires décrites par G. Bertrand.^{10a} Par la suite, nous avons également utilisé le complexe $[(\text{IPr})\text{PdCl}_2(3\text{-Cl-Py})]$ ou PEPPSI-IPr [IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)-2*H*-imidazol-2-ylidène] comme précatalyseur dans cette réaction, car ce carbène est connu pour son efficacité dans les couplages carbone-hétéroatome.¹¹ Malheureusement, ces essais n'ont pas conduit à la formation du ligand désiré. Nous avons également tenté un couplage au cuivre à partir du dérivé iodé en suivant les conditions opératoires décrites par S. L. Buchwald,^{10c} mais sans résultat. Ces réactions de couplage ne semblent donc pas adaptées à ces substrats.

2. Voies B : formation finale du cycle bétaine de pyrimidinium

Comme la stratégie par introduction finale de la partie phosphine n'a pas permis l'obtention des phosphines 5-LudoPhos, d'autres voies ont été imaginées et testées. Ces dernières sont toutes basées sur la formation finale du cycle bétaine de pyrimidinium par couplage entre deux ou trois composants. Nous décrirons dans un premier temps celle qui a permis la synthèse d'un représentant achiral des 5-LudoPhos, puis nous décrirons brièvement les voies infructueuses.

¹⁰ (a) J. Vignolle, B. Donnadiou, D. Bourissou, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14810 ; (b) M. Murata, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7397 ; (c) D. Gelman, L. Jiang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2315 ; (d) J.-L. Montchamp, Y. R. Dumond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 510.

¹¹ C. Valente, M. Pompeo, M. Sayah, M. G. Organ, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 180.

a) Voie B.1 : formation de la bétaine de pyrimidinium par double couplage peptidique final

i. Stratégie de synthèse

La stratégie la plus évidente consisterait simplement à former l'hétérocycle mésoionique par double couplage peptidique entre l'amidine **C** et un dérivé activé d'acide malonique portant l'unité phosphine de type **F** (Schéma 4.II.8). Cette stratégie est analogue à celle développée pour les phosphines de type 2-LudoPhos précédemment décrites dans le chapitre 2. Toute la difficulté résiderait alors dans la synthèse du synthon clé **F** qui n'a jamais été décrit dans la littérature, mais qui pourrait dériver d'un acide carboxylique de type **G** dont la synthèse a déjà été rapportée dans la littérature.¹²

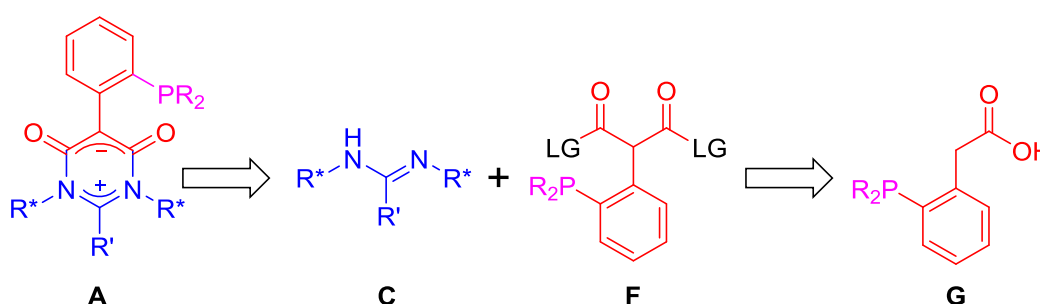


Schéma 4.II.8 : Rétrosynthèse de la voie B.1.

ii. Synthèse de l'acide 2-(diphénylphosphino)phénylacétique (4.10)

L'acide **4.10** est obtenu en deux étapes et à l'échelle de plusieurs grammes à partir du 2-bromotoluène, suivant une séquence développée par X.-L. Hou (Schéma 4.II.9).^{12a,b}

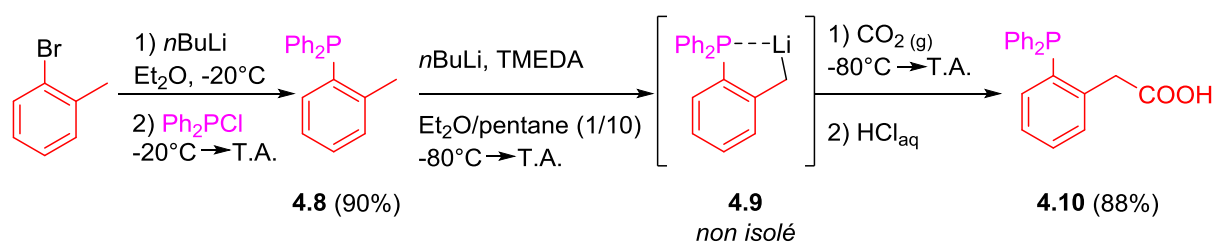


Schéma 4.II.9 : Synthèse de l'acide 2-(diphénylphosphino)phénylacétique.

La lithiation du 2-bromotoluène par le *n*BuLi suivie d'un piégeage électrophile grâce à la chlorodiphénylphosphine aboutit à la phosphine **4.8** avec un très bon rendement.¹³ Cette

¹² (a) W.-Q. Wu, Q. Peng, D.-X. Dong, X.-L. Hou, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9717 ; (b) X.-L. Hou, D. X. Dong, K. Yuan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2189 ; (c) M. Hingst, M. Tepper, O. Stelzer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 73.

¹³ (a) S. Vuoti, J. Autio, M. Laitila, M. Haukka, J. Pursiainen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 397 ; (b) D. Tanner, P. Wyatt, F. Johansson, S. K. Bertilsson, P. G. Andersson, *Acta Chem. Scand.* **1999**, 53, 263.

dernière est ensuite lithiée en position benzylique par l'action de *n*BuLi en présence de TMEDA sur la nuit pour donner le composé **4.9**, qui précipite partiellement sous forme d'un solide orange. L'utilisation de la diamine permet d'exalter la basicité du *n*BuLi par désagrégation des tétramères de cet organolithien en dimère plus réactif. La coordination du lithium par l'atome de phosphore du substrat **4.8** permet également d'assister cette lithiation.¹⁴ L'introduction de CO₂ par barbotage dans le milieu réactionnel conduit à l'addition nucléophile de **4.9** sur ce dernier pour donner le carboxylate de lithium voulu. Cette réaction peut être mise en évidence par la disparition de la couleur orange du milieu réactionnel en quelques minutes. Un traitement par HCl_{aq} permet d'obtenir l'acide **4.10**. Ce dernier est obtenu sous forme d'un solide blanc contaminé par des traces d'acide valérique dues à la réaction entre l'excès de *n*BuLi et le CO₂. Cette impureté est facilement éliminée par chauffage sous vide.

Nous avons obtenu une mauvaise conversion lorsque nous avons effectué cette réaction de carboxylation dans le THF, comme décrit par X-L. Hou.^{12a,b} Ce résultat est compréhensible et peut s'expliquer par la réaction indésirable du *n*BuLi avec le solvant THF en présence de TMEDA à température ambiante.⁶ Ce solvant n'est donc pas adapté pour cette réaction. L'emploi d'un mélange pentane/Et₂O (10/1), également décrit dans la littérature comme solvant pour une lithiation benzylique sur un substrat similaire,¹⁵ permet d'augmenter drastiquement le rendement de cette étape et a donc été employé dans la synthèse précédente.

iii. Tentative de synthèse de l'acide 2-((diphénylphosphino)phényl)malonique

L'acide 2-((diphénylphosphino)phényl)malonique **4.12** constituerait l'intermédiaire idéal vers la synthèse des 5-LudoPhos, puisqu'il conduirait de manière classique au dérivé phényl(chlorocarbonyl)cétène, dont on sait qu'il réagit facilement et en conditions douces avec les amidines pour donner le cycle bétaine de pyrimidinium (Schéma 4.II.10). Pour cela, l'acide **4.10** est converti dans un premier temps en son ester éthylique par réaction avec l'éthanol en présence de DCC.^{12a,b} La déprotonation de la position benzylique en α de l'ester suivie d'une addition sur le carbonate de diéthyle (qui joue le rôle de solvant de réaction) permet d'obtenir le malonate de diéthyle **4.11**. Malheureusement, la saponification de ce malonate ne conduit pas au diacide **4.12** désiré mais aboutit à l'acide **4.10**. Cette réactivité suggère que la décarboxylation est spontanée au cours de la réaction à température ambiante. On peut envisager que cette dernière se produit *via* une assistance de l'atome de

¹⁴ Revue sur les lithiations benzylique : (a) cf. réf 6 ; (b) R. D. Clark, A. Jahangir, *Lateral Lithiation Reactions Promoted by Heteroatomic Substituents*. *Organic Reactions* **2004**, 47.

¹⁵ G. Duboudin, M. Petraud, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 238, 171.

phosphore, car ce type de réactivité a déjà été postulé dans le cas du (2-pyridyl)malonate de diéthyle.¹⁶ Nous avons alors tenté de saponifier des dérivés malonates dans lesquels la phosphine a été protégée, soit sous forme de dérivé thioxo, soit par adduit avec BH₃, afin d'éviter la décarboxylation, mais ces stratégies n'ont pas permis d'aboutir au diacide **4.12** protégé.

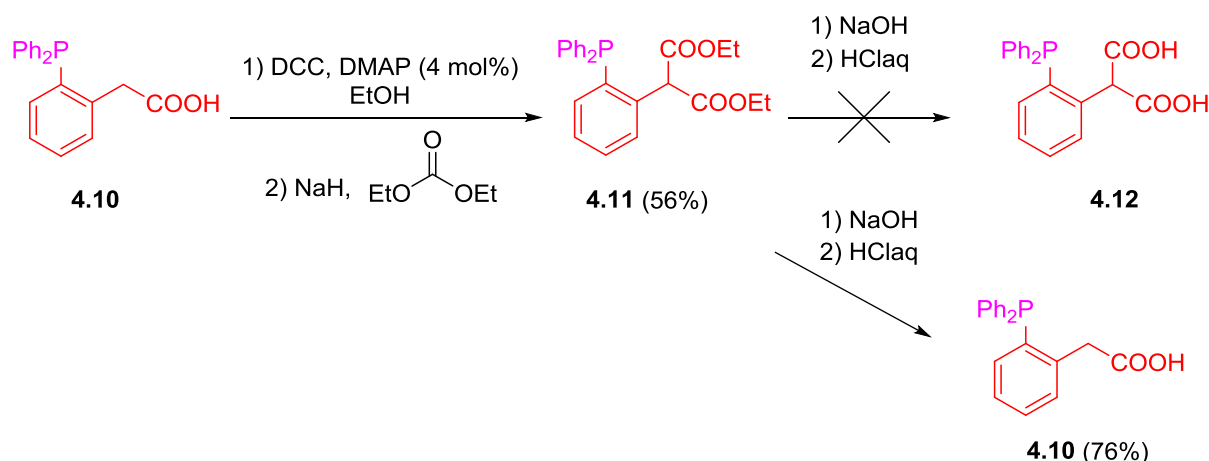


Schéma 4.II.10 : Tentative de synthèse du diacide **4.12**.

iv. Passage par un dérivé malonate de diphenyle

N'ayant pas réussi à obtenir le diacide **4.12**, nous avons songé à synthétiser un ester de 2-((diphénylphosphino)phényl)malonyle activé directement à partir de l'acide **4.10**. En effet, les malonates de di(2,4,6-trichlorophényle), nommés aussi « magic malonate », sont connus pour leur réactivité¹⁷ et leur capacité à former des cycles bétaines de pyrimidinium par condensation sur les amidines.¹⁸ Il a été également rapporté plus récemment que les dérivés de malonates de diphenyle présentent une réactivité semblable.¹⁹ En effet, ces esters aromatiques sont connus pour être plus réactifs que les esters aliphatiques vis-à-vis des nucléophiles, du fait de la bonne labilité des groupes phénoliques, et pour pouvoir conduire à la formation de liaisons peptidiques en conditions douces (Schéma 4.II.11).²⁰

¹⁶ C. Donald, S. Boyd, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3853.

¹⁷ T. Kappe, Bis-(2,4,6-trichlorophenyl)-malonates, AME's, Magic malonates, *EROS* **1995**, 1, 577.

¹⁸ (a) S. Kafka, *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, 41, 717; (b) H. Gotthardt, K-H Schenk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 608; (c) T. Kappe, W. Lube, *Monatsh. Chem.* **1971**, 102, 781.

¹⁹ C. W. Jr. Holyoke, W. Zhang, M.-H. T. Tong. Preparation and use of mesoionic pesticides and mixtures containing them for control of invertebrate pests. Brevet WO2011017351. 10/02/2011.

²⁰ (a) Pour une revue sur la formation des liaisons amides, voir : C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827 ; (b) Exemple d'amidation avec ester phénolique : K. Pappas, X. Zhang, W. Tang, S. Fang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5741.

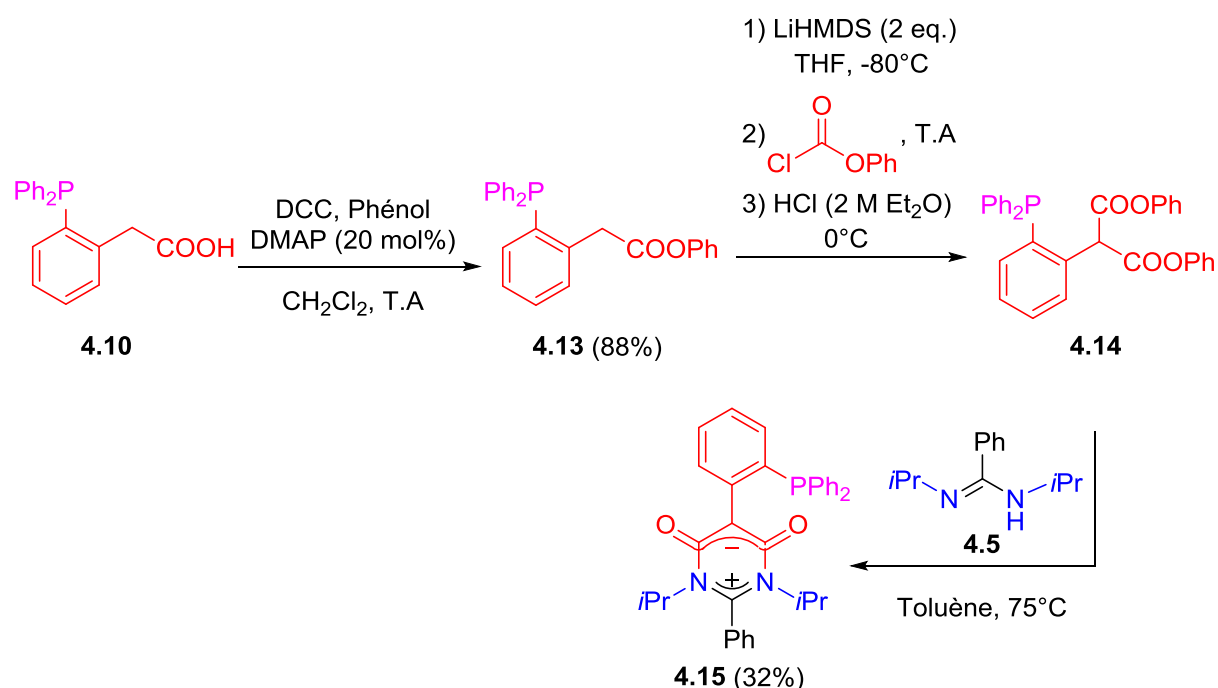


Schéma 4.II.11 : Synthèse de la 5-LudoPhos(Ph, *i*Pr) 4.15

L'ester phénolique **4.13** est ainsi obtenu avec un bon rendement à partir de l'acide **4.10**. Cet ester est ensuite converti en énolate d'ester, par l'action du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium.¹⁹ L'addition nucléophile de l'énolate sur le chloroformate de phényle conduit, après reprotonation avec HCl anhydre, au malonate de diphenyle **4.14**. Afin d'effectuer cette réaction, il est nécessaire d'utiliser deux équivalents de base car le malonate **4.14** obtenu lors de la carboxylation possède un proton plus acide ($\text{pK}_a \sim 13$) que le substrat de la réaction. Un équivalent de base est donc consommé pour donner le malonate de lithium correspondant. Il est aussi important de noter que l'hexaméthylidisilazane (HMDS) formé doit être éliminé du milieu réactionnel préalablement à la reprotonation du malonate, car la présence de cette amine silylée induit une décomposition du mélange réactionnel lors de cette étape. Le malonate **4.14** est ensuite purifié en solution dans le dichlorométhane à -80°C par filtration rapide sur silice sous atmosphère d'azote. En effet, ce composé n'est pas stable sur silice et se décompose partiellement lors d'une procédure classique de chromatographie. Le couplage entre **4.14** et l'amidine **4.5**, réalisé par chauffage à 75°C dans le toluène durant une nuit, permet d'obtenir, après purification par colonne de chromatographie, la phosphine **4.15** désirée sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 32% sur ces deux étapes. La formation du composé **4.15** est notamment confirmée par spectroscopie RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ avec l'apparition d'un signal à $\delta = -9.2$ ppm.

v. Application de cette méthode de synthèse à la version chirale

Ayant mis au point la voie de synthèse précédente, nous avons essayé d'obtenir un analogue chirale de **4.15** en utilisant la N,N'-bis[(S)-1-phényléthyl]benzamidine **4.17**. Malheureusement, le couplage de cette amidine et du malonate **4.19** n'a pas conduit au produit souhaité mais à un mélange très complexe que nous n'avons pas pu identifier. Afin de rendre ce couplage possible, nous avons évalué diverses conditions opératoires et catalyseurs sur la réaction modèle décrite dans le Schéma 4.II.12 et impliquant le malonate de diphenyle **4.16** non phosphiné.

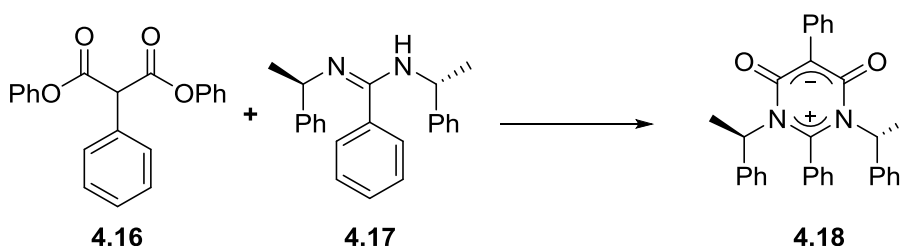


Schéma 4.II.12 : Réaction modèle pour le couplage entre le phénylmalonate de diphenyle et l'amidine chirale **4.17**

Différentes conditions (température, temps de réaction, polarité du solvant) ont été testées afin d'obtenir la bétaine de pyrimidinium mais sans succès. Nous avons ensuite tenté d'utiliser différents acides de Lewis (LiI, ZnCl₂, SnCl₂, MgBr₂·Et₂O) comme catalyseurs, à nouveau sans succès, ces acides de Lewis conduisant à la décomposition du mélange réactionnel. Puis notre attention s'est portée sur les catalyseurs nucléophiles qui sont connus pour faciliter les réactions d'amidation des esters. L'utilisation du DMAP ou du TBD²¹ comme catalyseur n'a pas permis de former la bétaine de pyrimidinium. Par contre, l'utilisation du 1,2,4-triazole – décrit par V. B. Birman comme catalyseur des réactions d'amidation à partir des esters inactivés – dans cette réaction modèle en présence de DBU s'est avéré fructueux et a conduit à la formation de **4.18** avec un rendement de 63%.²² Par contre, ces conditions opératoires dans la synthèse de l'analogue chirale de **4.15** n'ont pas permis d'obtenir la phosphine désirée.

b) Voies B2 : Voies de synthèse infructueuses

En parallèle de la méthode de synthèse précédemment décrite, nous avons également élaboré et testé d'autres stratégies de synthèse, qui se sont malheureusement révélées non productives. Le principe de ces deux voies était de contourner la réaction de décarboxylation en incorporant lors de la dernière étape un synthon de type XC(=O)X en tant que deuxième

²¹ C. Sabot, K. A. Kumar, S. Meunier, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 48, 3863.

²² X. Yang, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1499

unité 'carboxylique' du malonate de la bétaine de pyrimidinium. X étant égal à un atome de chlore ou un alcoolate, les réactifs visés seraient le phosgène, le chloroformiate d'éthyle ou le chloroformiate de phényle. Les stratégies de synthèse sont résumées Schéma 4.II.13. Elles consistent en un couplage entre les trois composants que sont l'amidine **C**, la phosphine **J** et le réactif $\text{XC}(=\text{O})\text{X}$ **I**, et ne diffèrent que par l'ordre de réaction. Pour tester ces différentes voies, nous nous sommes intéressés comme auparavant à la réaction modèle sans l'unité phosphino.

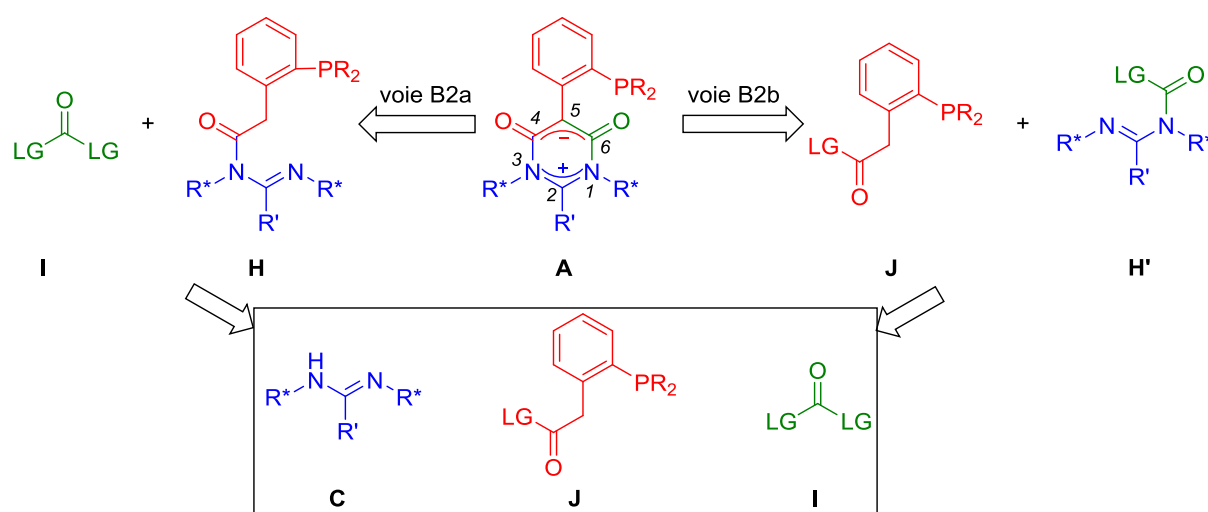


Schéma 4.II.13 : Analyse rétrosynthétique des voies B2

i. Voie B2a

Le composé clé de cette voie est l'amidine acylée **4.19**, qui est obtenue par simple réaction d'acylation entre l'amidine **4.5** et le chlorure de phénylacétyle en présence de triéthylamine (Schéma 4.II.14). **4.19** est stable et a pu être isolé avec de très bons rendements. Cependant, il nous a été impossible de générer l'hétérocycle mésoionique par incorporation d'une unité de type **I**. En effet, la génération de l'énolate suivie de l'addition de chloroformiate de méthyle ne donne que des produits de décomposition du milieu réactionnel.

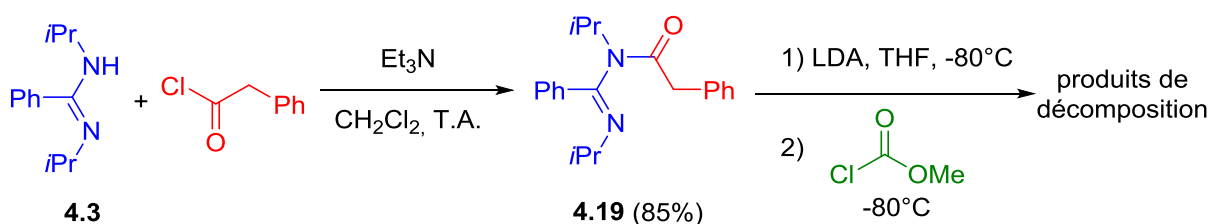


Schéma 4.II.14 : Synthèse de l'amidine acylée et tentatives de cyclisation.

ii. Voie B2b

L'action d'une imine sur le phénylcétène a été décrite comme permettant de générer des énolates zwitterioniques.²³ Nous avons alors envisagé de tester ce type de réactivité pour synthétiser le cycle de la bétaine de pyrimidinium (Schéma 4.II.15). Les amidines **4.20** sont obtenues *in situ* par couplage entre l'amidine **4.5** et le chloroformiate de méthyle ou de phényle en présence d'une base (triéthylamine ou *n*BuLi). La fonction 'imine' de **4.20** pourrait alors réagir avec le phénylcétène, généré par action de la triéthylamine sur le chlorure d'acide phénylacétique, afin de donner l'intermédiaire **4.21**. Ce dernier pourrait alors se cycliser par réaction intramoléculaire entre l'énolate et l'ester méthylique ou phénolique avec élimination d'un équivalent de l'alcool correspondant. Cependant cette dernière étape a conduit à la décomposition du milieu réactionnel.

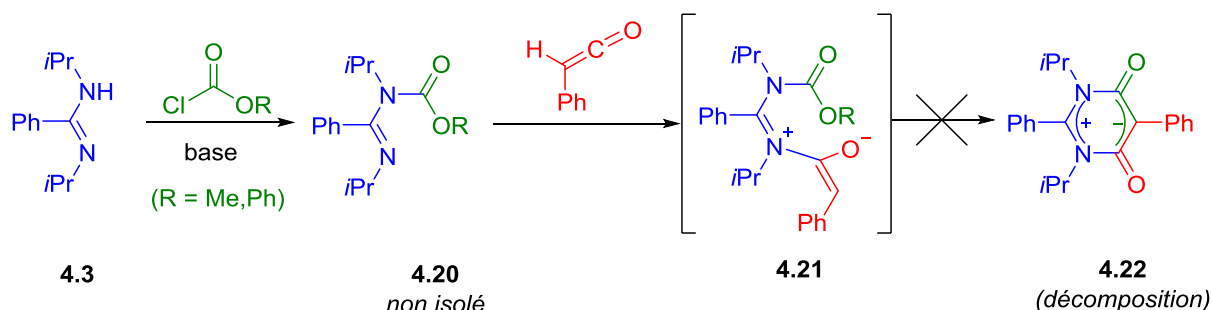


Schéma 4.II.15 : Séquence réactionnelle évaluée pour la synthèse de la bétaine de pyrimidinium **4.22**.

III. Synthèse et caractérisation d'un complexe d'or(I)

Un complexe d'or(I) a été synthétisé afin d'évaluer l'aptitude de cette phosphine à coordonner un centre métallique.

1. Synthèse du complexe d'or(I) (**4.23**)

Le complexe **4.23** a été obtenu avec un bon rendement par une réaction de métathèse de ligands entre la phosphine **4.15** et un équivalent de AuCl(tht) dans le chloroforme deutérié à température ambiante en moins de 40 min (Schéma 4.III.1). La formation de ce complexe est établie par le déplacement vers les champs faibles du signal de l'atome de phosphore, de $\delta = -9,2$ ppm pour la phosphine libre à $\delta = 22,7$ ppm. Ce complexe a été obtenu sous forme d'un solide jaune.

²³ M. L. Lage, I. Fernandez, M. A. Sierra, M. R. Torres, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2892.

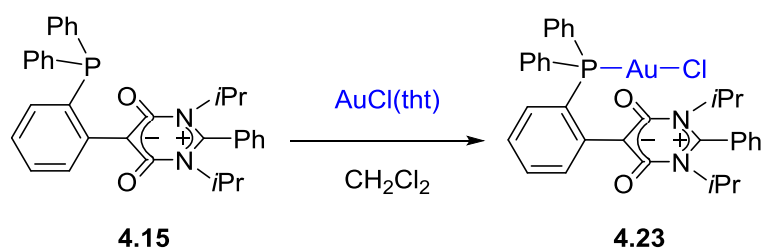


Schéma 4.III.1 : Préparation du complexe d'or(I) 4.23

2. Etude radiocristallographique du complexe 4.23

Nous avons obtenu des monocristaux de **4.23** par diffusion lente de pentane dans une solution de ce complexe dans le chloroforme. Leur qualité était suffisante pour permettre son analyse par diffraction des rayons X. Ce complexe co-cristallise avec une molécule de chloroforme. La structure moléculaire de **4.23** est représentée sur la Figure 4.III.1. Le Tableau 4.III.1 rassemble une sélection des longueurs de liaisons et des angles de ce complexe.

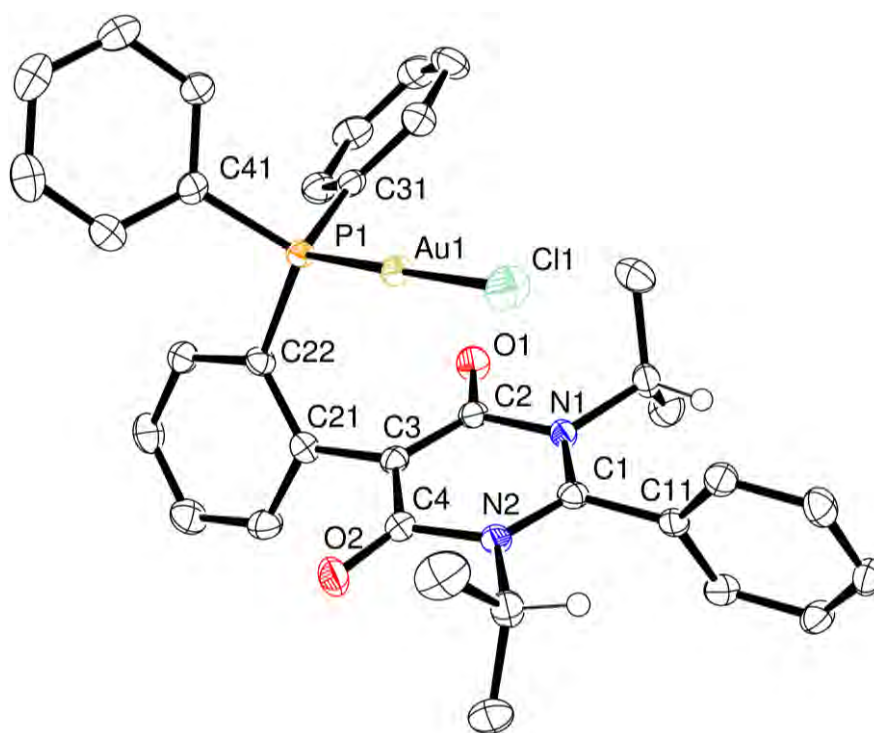


Figure 4.III.1 : Structure moléculaire du complexe d'or(I) 4.23 (ellipsoïdes dessinés à 50% de probabilité). Pour plus de clarté, la molécule de solvant et les atomes d'hydrogène ont été omis à l'exception de ceux des groupes N-isopropyles.

Longueurs de liaisons (Å)		Angles de liaisons (deg)	
P1-Au1	2.2349(7)	P1-Au1-Cl1	178.10(3)
Cl1-Au1	2.2942(7)	P1-Au1-C3-C21	23.27
Au1-C3	3.108	C4-C3-C21-C22	124.74
P1-C22	1.820(3)		
P1-C31	1.817(3)		
P1-C41	1.832(3)		

Tableau 4.III.1 : Longueurs des liaisons (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 4.24.

L'analyse radiocristallographique de ces cristaux confirme une géométrie de coordination linéaire typique pour un complexe d'or(I), avec un angle de liaison P1-Au1-Cl1 de 178.10(3)°. Les longueurs des liaisons P1-Au1 (2.2349(7) Å) et Cl1-Au1 (2.2942(7) Å) dans **4.23** sont quasiment identiques aux longueurs de liaisons observées pour le complexe chloro(triphénylphosphine)or(I) (P1-Au1 (2.2313(4) Å) et Cl1-Au1 (2.2903(4) Å)).²⁴ Il est remarquable de noter que le ligand adopte, à l'état solide, une conformation pour laquelle l'unité AuCl se place au-dessus du cycle de la bétaine de pyrimidinium. Cette conformation est typique des phosphines de type Buchwald. Plus spécifiquement, l'atome d'or est situé au-dessus du carbone C3 de l'unité malonate. La distance Au1-C3 de 3.11 Å est inférieure à la somme des rayons de van der Waals de ces deux atomes (~3.36 Å)²⁵ et est légèrement inférieure aux distances Au-C_{ipso} (3.12-3.25 Å) rapportées pour les complexes d'or(I) obtenus à partir des phosphines de type Buchwald.²⁶ De plus, la structure moléculaire du complexe **4.23** est vrillée de façon à minimiser la distance Au1-C3 (angles dièdres : P1-Au1-C3-C21 : 23.27° et C4-C3-C21-C22 : 124.74°). Ces résultats suggèrent donc l'existence d'une interaction attractive faible entre ces deux atomes (cf. Chapitre 2 et Chapitre 3).

Ce test de complexation a permis de confirmer l'aptitude de cette phosphine à se coordonner aisément sur un centre métallique. La structure moléculaire obtenue par diffraction des rayons X confirme une géométrie de coordination classique pour une phosphine de type Buchwald. Ceci valide notre hypothèse de travail. Cette structure semble également mettre en évidence une interaction attractive faible entre la partie malonate et l'atome d'or.

²⁴ A. O. Borissova, A. A. Korlyukov, M. Y. Antipin, K. A. Lyssenk, *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 11519.

²⁵ Valeurs des rayons de van der Waals ont été prise depuis : (a) A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441; voir aussi: (b) S. S. Batsanov, *Inorg. Mater.* **2001**, 37, 871; (c) R. S. Rowland, R. Taylor, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 7384.

²⁶ D. V. Partyka, T. J. Robilotto, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, *Organometallics* **2008**, 27, 28.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté dans un premier temps les voies de synthèse envisagées pour la famille de phosphines de type 5-LudoPhos. Alors que l'introduction finale de l'unité phosphine s'est révélée inadaptée à la synthèse de ces ligands, la stratégie de synthèse reposant sur la formation de l'hétérocycle mésoionique en tant que dernière étape a permis l'accès à un exemple de cette famille, la 5-LudoPhos(Ph, *i*Pr) avec un rendement acceptable. Cependant, cette voie n'a pas pu être généralisée à des analogues chiraux pour l'instant.

Dans un deuxième temps, cette phosphine a été complexée sur un centre or(I). Le composé obtenu a pu être cristallisé et caractérisé par diffraction des rayons X. La structure moléculaire confirme une géométrie de coordination et une conformation classiques pour un complexe d'or obtenu à partir d'une phosphine de type Buchwald. De plus il semblerait, d'après la structure, qu'il existe une interaction faible entre le cycle de la bétaine de pyrimidinium et le centre métallique. Cette interaction est potentiellement très intéressante pour la stabilisation du centre métallique dans le cadre de la catalyse.

-Conclusion générale-

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était d'utiliser les bétaines de pyrimidinium comme substitués – potentiellement chiraux – des groupes aryles « terminaux » des phosphines de type Buchwald, qui sont des ligands ancillaires extrêmement performants en catalyse organométallique. Ces hétérocycles mésoioniques présentent a priori de nombreux avantages en tant qu'unités constitutives de ligands. En effet, ces cycles globalement neutres sont stables, plans, et ont donc tous les pré-requis pour mimer les cycles aryles. De plus, ils peuvent être synthétisés à partir d'amines énantio-pures commerciales. Suivant la position de substitution du cycle bétaine de pyrimidinium (position 2 ou 5), deux nouvelles familles de phosphines dénommées 2-LudoPhos et 5-LudoPhos ont été obtenues.

La synthèse des 2-LudoPhos est fondée sur la combinaison de trois briques moléculaires commerciales ou aisément accessibles. Cette approche modulaire et simple ouvre la route à la création rapide d'une large librairie de nouvelles phosphines pouvant être chirales. Des études radiocristallographiques ont validé le design de nos composés comme analogues structuraux des phosphines de Buchwald. Ces phosphines ont pu être complexées, avec de très bons rendements, sur différents centres métalliques comme l'or(I), l'argent(I) et le palladium(II), démontrant ainsi leurs capacités coordinantes. Des essais préliminaires d'utilisation de ces phosphines en catalyse homogène (couplage croisé au palladium et cycloisomérisation à l'or(I)) ont permis de témoigner de l'absence d'effet délétère du cycle bétaine de pyrimidinium sur les propriétés catalytiques de ces phosphines, ainsi que de leur potentiel comme ligands ancillaires. Les activités en catalyse de ces phosphines sont encore modérées mais des modifications structurales simples sur la structure de ces ligands *via* notre synthèse modulaire pourrait conduire à une augmentation substantielle des performances catalytiques de ces composés. Il nous reste également à explorer tout le potentiel de ces ligands en catalyse asymétrique.

Les analyses structurales des complexes d'or(I) et d'argent(I) incorporant les 2-LudoPhos mettent en exergue, par des distances relativement courtes entre les centres métalliques et l'hétérocycle, une interaction faible entre ces deux unités. Des analyses par modélisation DFT et diffraction des rayons X à haute résolution montrent que cette interaction est de nature non-covalente et d'énergie équivalente à une liaison hydrogène. Les complexes d'or(I) de type [(2-LudoPhos)AuCl] réagissent avec l'iodure de méthyle par attaque en sphère externe de ce dernier sur le carbone central de l'unité malonate de la bétaine de pyrimidinium. Cette alkylation entraîne une augmentation de l'électrophilie de la partie amidinium et deux complexes ont été cristallisés. Alors que le premier consiste en un

complexe cationique d'or(I) dans lequel la charge positive est portée par l'amidinium, le deuxième est un complexe neutre d'or(III)-alkyle dans lequel le centre or(I) a transféré deux électrons au carbone cationique. Par des études DFT, nous avons pu montrer que ces deux complexes sont quasiment isoénergétiques et par spectroscopie RMN, nous avons observé que la forme or(I) ionique prédomine. Cette approche permet de mettre en évidence une nouvelle réactivité des phosphines de type 2-LudoPhos où une dérivatisation post-complexation peut les transformer en ligands non-innocents oxydants et/ou potentiellement de type Z.

Par ailleurs, un exemple de la famille des 5-LudoPhos a pu être synthétisé avec un rendement acceptable. Malgré ce résultat prometteur, cette voie n'a pas pu être généralisée à des analogues chiraux pour l'instant. Un complexe d'or(I) a pu être préparé à partir de cette phosphine, montrant l'aptitude de ce ligand à coordonner des métaux de transition. Cette famille de phosphines reste néanmoins particulièrement prometteuse pour la catalyse asymétrique à l'or(I), puisque les groupes chiraux de ces composés devraient se situer en-dessous du site vacant disponible pour la coordination de substrats. La structure de ces phosphines permettrait donc d'apporter une nouvelle solution au problème du transfert de l'information chirale dans ces réactions.

-Chapitre 5-

I. General procedures	123
1. Materials	123
a) Reagents.....	123
b) Solvents	123
2. Nuclear Magnetic Resonance (NMR).....	123
3. Infrared spectroscopy	124
4. Mass spectrometry	124
5. Elemental analysis.....	124
6. X-Ray Crystallography	124
7. Melting point	124
II. Chapter 2	125
1. Synthetic pathway A	125
2-bromo-N-(isopropyl)benzamide (2.1).....	125
2-bromo-N,N'-bis-(isopropyl)benzamidine (2.3).....	125
1,3-bis(isopropyl)-2-(2-bromophenyl)-5-methyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate (2.4).....	126
1,3-diisopropyl-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate (2.7a)	127
2. Synthetic pathway B	128
(o-Bromophenyl)diphenylphosphine (2.9a).....	128
(o-Bromophenyl)diisopropylphosphine (2.9b)	128
1,3-bis((<i>S</i>)-(-)- α -methylbenzyl)urea (2.10)	129
Bis[(<i>S</i>)-1-phenylethyl]carbodiimide (2.11).....	129
1,3-diisopropyl-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate (2.7a)	130
1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate (2.7b)	130
1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-ethyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate (2.7c).....	131
1,3-((<i>S</i>)-1-phenylethyl)-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-ethyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate (2.7d).....	132
1,3-((<i>S</i>)-1-phenylethyl)-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-ethyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate (2.7e).....	133
1,3-diisopropyl-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-phenyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate (2.7f)	134

3. Coordination chemistry of 2-Ludophos and catalytic applications	135
Chloro-(η^3 -2-propen-1-yl)-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate)palladium(II) (2.13).....	135
Chloro-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate) gold(I) (2.14a)	136
Chloro-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate) gold(I) (2.14b)	137
Chloro-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-ethyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate) gold(I) (2.14c)	137
Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction	138
General procedure for catalytic tests.....	138
Gas Chromatography analysis.....	138
4-phenyltoluene.....	139
2-phenyltoluene.....	139
4-methoxybiphenyl	139
4-acetylbiphenyl	139
4-nitrobiphenyl.....	140
Cycloisomerisation of 1,6-enyne	140
III. Chapter 3	140
Acetato-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate) silver(I) (3.7)	140
Chloro-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-4-methoxy-5-methyl-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium) gold(I) trifluoromethanesulfonate (3.12)	141
Complex 3.13	142
Iodo-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-ethyl-5-methyl-4,6-dioxotetrahydropyrimidinium) gold(I) iodide (3.14).....	143
IV. Chapter 4	144
N,N'-diisopropyl benzamidine (4.3)	144
Diphenyl(o-tolyl)phosphine (4.8)	144
[2-(diphenylphosphino)phenyl]acetic acid (4.10).....	145
Phenyl 2-[2-(diphenylphosphino)phenyl]acetate (4.13)	145
1,3-diisopropyl-2-phenyl-5-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate (4.15)	146
Chloro-(1,3-diisopropyl-2-phenyl-5-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrimidinium-4-olate) gold (I) (4.23)	147
V. X-Ray experimental data	148

Experimental section

I. General procedures

1. Materials

All manipulations, except those indicated, were performed under a nitrogen atmosphere using Schlenk techniques. The glassware was dried at 120°C in an oven for at least three hours before use.

a) Reagents

AuCl(tht),¹ [PdCl(cinnamyl)]₂ and [PdCl(allyl)]₂² were synthesized according to literature procedures.

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (LiHMDS) was prepared just before use and was obtained by reaction of *n*BuLi (1.6 M in hexane) with an excess of distilled hexamethydisilazane (1.1 eq.) in THF.

All other reagents were commercially available and used as received.

b) Solvents

THF and diethyl ether were freshly distilled from sodium/benzophenone, toluene from molten sodium. Pentane and dichloromethane were dried over CaH₂ and subsequently distilled. Those solvents were also purified using an Innovative Technology solvent purification system. Acetonitrile was dried over P₂O₅ and subsequently distilled.

2. Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

NMR spectra were recorded on Bruker DPX300, AV300, AV400 or AV500 spectrometers. ¹H and ¹³C chemical shifts (δ) are given in ppm using the residual peak of deuterated solvent as internal standard,³ and ³¹P NMR chemical shifts are reported relative to 85% H₃PO₄ as external reference.

¹ A. S. K. Hashmi, T. Hengst, C. Lothschütz, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1315.

² N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4101.

³ G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176.

3. Infrared spectroscopy

Infrared spectra were obtained on a Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer using the Attenuated Total Reflectance mode (ATR mode).

4. Mass spectrometry

MS spectra were recorded by the mass spectrometry service of the “Institut de Chimie de Toulouse”.

5. Elemental analysis

Microanalyses were performed by the Microanalytical Service of the Laboratoire de Chimie de Coordination.

6. X-Ray Crystallography

X-Ray diffraction studies were carried out by Dr. N. Lugan and Dr. R. Brousses. Crystal data were collected at 173K or 100K on a Bruker D8 / Apex II, Bruker D8 / Apex II / Incoatec I/μS Microsource, Nonius Mach 3 / Apex II or on an Agilent Gemini / EOS diffractometer. All calculations were performed on a PC-compatible computer using the WinGX system.⁴ The structures were solved using the SIR92 program,⁵ which revealed in each instance the position of most of the non-hydrogen atoms. All remaining non-hydrogen atoms were located by the usual combination of full matrix least-squares refinement and difference electron density syntheses by using the SHELXL97 program.⁶ Atomic scattering factors were taken from the usual tabulations. Anomalous dispersion terms for Cu atoms were included in Fc. All non-hydrogen atoms were allowed to vibrate anisotropically. All the hydrogen atoms were set in idealized positions (R_3CH , C–H = 0.96 Å; R_2CH_2 , C–H = 0.97 Å; RCH_3 , C–H = 0.98 Å; $C(sp^2)–H$ = 0.93 Å; U_{iso} 1.2 or 1.5 time greater than the U_{eq} of the carbon atom to which the hydrogen atom is attached) and their positions were refined as “riding” atoms.

7. Melting point

Melting points were obtained using a Stuart Scientific Melting Point apparatus SMP1 and were not corrected.

⁴ L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849.

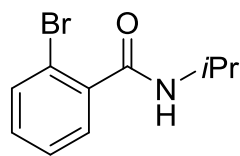
⁵ B. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo and A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 343.

⁶ C. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112

II. Chapter 2

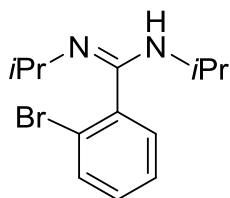
1. Synthetic pathway A

2-bromo-N-(isopropyl)benzamide (2.1)



This compound was synthesized via a modified protocol from the literature.⁷ A mixture of 2-bromobenzoic acid (13.16 g, 65.5 mmol) and thionyl chloride (50 mL) was heated at reflux for 4 h. The solution was cooled down and concentrated under vacuum. The resulting residue was dissolved in CH₂Cl₂ (130 mL) and added to a solution of isopropylamine (7 mL, 81.5 mmol, 1.2 eq), triethylamine (14 mL, 100 mmol, 1.5 eq) and DMAP (401 mg, 3.28 mmol, 5 mol%) in CH₂Cl₂ (130 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was successively washed with 1 M HCl_{aq} (4x150 mL), sat. NaHCO₃ (2x150 mL) and brine (2x150 mL). After drying over Na₂SO₄, the solution was filtered and evaporated under reduced pressure to give a white solid which was used for the following reactions without further purification (14.6 g, 92 %). **Mp** = 144°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.34 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.28-7.21 (m, 1H, CH_{Ar}), 5.78 (br, 1H, NH), 4.46-4.14 (m, 1H, CH_{iPr}), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH_{3 iPr}); **¹³C{¹H} NMR** (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 166.7 (C=O), 138.2 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 119.2 (C_{Ar}), 42.2 (CH_{iPr}), 22.6 (CH_{3 iPr}); **IR** (ATR): ν = 3242, 3075, 2978, 2961, 2930, 2869, 1652, 1630, 1592, 1551, 1467, 1455, 1438, 1425, 1387, 1363, 1353, 1330, 1299, 1257, 1175, 1151, 1128, 1041, 1025, 1012, 883, 757, 725, 705, 689, 639 cm⁻¹; **MS** (DCI / NH₃): *m/z* (%): 259 (62) [M + H + NH₃]⁺, 242 (100) [M + H]⁺, 164 (33) [M + 2H - Br]⁺; **elemental analysis calcd** (%) for C₁₀H₁₂BrNO (MW = 242.12): C 49.61, H 5.00, N 5.79, **found**: C 49.67, H 5.00, N 5.71.

2-bromo-N,N'-bis-(isopropyl)benzamidine (2.3)



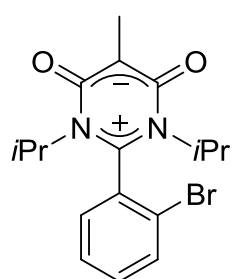
This compound was synthesized via a modified protocol from the literature.⁸ A mixture of 2-bromo-N-(isopropyl)benzamide (14.5 g, 60 mmol) and 2,6-lutidine (12 mL, 103 mmol, 1.7 eq.) in CH₂Cl₂ (150 mL) was cooled in an ice bath. Oxalyl chloride (5.6 mL, 66 mmol, 1.1 eq.) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added dropwise over 30 min. The color of the reaction mixture turned to orange and a release of gas occurred. The mixture was stirred for 30 min at 0°C and then 1 h at room temperature. The volatile components were removed

⁷ X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11278.

⁸ P. Benndorf, C. Preuß, P. W. Roesky, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1150.

under vacuum and the residue was extracted with Et₂O (3x30 mL). The volatile components of the filtrate were removed under vacuum. The resulting residue was purified by a short-path distillation to give the corresponding imidoyl chloride **2.2** as a light-yellow oil (9.48 g, 61 %) which was directly engaged in the following step. To a mixture of imidoyl chloride (9.48 g, 36 mmol) and DMAP (226 mg, 5 mol%) in toluene (40 mL), isopropylamine (3.5 mL, 41 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was refluxed for 6 h. Cooling the mixture to -30°C induced a phase separation and the solvent phase was removed from the highly viscous oily phase containing the amidinium compound. The oily residue was dried under vacuum, dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL) and then washed with sat. Na₂CO₃ (2x100 mL) and brine (2x100 mL). After drying over Na₂SO₄, the solution was filtered and concentrated under reduced pressure to give a white solid (7.60 g, 45 %). The resulting amidine was sufficiently pure to be used as such. **Mp** = 54°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.16 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.28 (br, 2H, CH_{iPr}), 1.10 (br, 12H, CH_{3 iPr}); **¹³C{¹H} NMR** (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 154.1 (N₂C), 138.1 (C_{Ar}), 132.7 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 121.0 (C_{Ar}), 46.0 (br, CH_{iPr}), 23.9 (br, CH_{3 iPr}); **IR** (ATR): ν = 3439, 2970, 2956, 2924, 2868, 1628, 1590, 1491, 1461, 1449, 1434, 1371, 1360, 1352, 1321, 1286, 1173, 1133, 1045, 1025, 771, 735, 674, 639 cm⁻¹; **MS** (DCI / NH₃): *m/z* (%): 283 (100) [M + H]⁺, 203 (29) [M - Br]⁺.

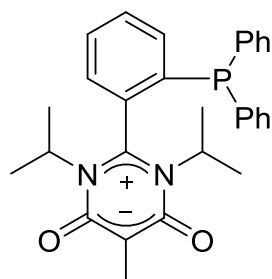
1,3-bis(isopropyl)-2-(2-bromophenyl)-5-methyl-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate (2.4)



2-Bromo-N,N'-bis-(isopropyl)benzamidinium (**2.3**) (3.02 g, 10.7 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (80 mL), and triethylamine (3.8 mL, 27.3 mmol, 2.6 eq.) was added. The mixture was cooled down to 0°C, and methylmalonyl dichloride (1.3 mL, 11.4 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise over 15 min. The reaction mixture became orange and the cooling bath was removed after the addition. After stirring for 1.5 h, the solution was washed with NH₄Cl (10% in water, 60 mL), water (3x60 mL), brine (60 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered. After removal of the volatiles under vacuum, the crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂, EtOAc) to afford a yellow powder (2.54 g, 65 %). **Mp** = 275 °C (dec); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.81-3.60 (m, 2H, CH_{iPr}), 2.00 (s, 3H, C₍₅₎-CH₃), 1.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH_{3 iPr}), 1.48 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH_{3 iPr}); **¹³C{¹H} NMR** (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 159.6 (C=O), 154.3 (N₂C), 134.2 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 120.6 (C_{Ar}), 96.9 (C₍₅₎), 57.4 (CH_{iPr}), 20.9 (CH_{3 iPr}), 20.1 (CH_{3 iPr}), 9.2 (C₍₅₎-CH₃); **IR** (ATR): ν = 3043, 3018, 2973, 2929, 1668, 1631, 1586, 1562, 1443, 1426, 1374, 1363, 1337, 1327, 1213, 1178, 1145, 1089, 1044, 1027, 961, 790, 764, 757, 642 cm⁻¹; **MS** (DCI / NH₃): *m/z* (%): 365 (100) [M + H]⁺; **elemental**

analysis *calcd* (%) for C₁₇H₂₁BrN₂O₂ (MW = 365.27): C 55.90, H 5.80, N 7.67, *found*: C 55.92, H 5.57, N 7.56.

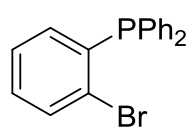
1,3-diisopropyl-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate (2.7a)



A solution of isopropylmagnesium chloride-lithium chloride complex (1.3 M in THF, 1.4 mL, 1.82 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise to a suspension of **2.4** (600 mg, 1.64 mmol) in THF (1.5 mL) to give a solution. After 30 min of stirring at room temperature, the mixture was cooled down to 0°C and chlorodiphenylphosphine (340 µL, 1.85 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. After 10 min of stirring at 0°C the reaction mixture was heated at 80°C for 3.5 h in a sealed Schlenk tube. After cooling to room temperature, all volatiles were evacuated under vacuum and the residue was taken up into CH₂Cl₂ (20 mL) and filtered. The filtrate was concentrated to ca. 10 mL and precipitated with pentane (50 mL) to afford the crude product as a yellow solid, which was purified by flash chromatography (SiO₂, EtOAc) to yield the pure product as a yellow powder (508 mg, 66%). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by layering a solution of **2.7a** in CH₂Cl₂ with pentane. **Mp** = 250 °C (dec); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69-7.59 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.52-7.45 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.43-7.33 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.33-7.27 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.25-7.16 (m, 4H, CH_{Ar}), 3.64 (hept, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₃IPr), 2.00 (s, 3H, C₍₅₎-CH₃), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃IPr), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH₃IPr); **³¹P{¹H} NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = -17.8; **¹³C{¹H} NMR** (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 159.9 (C=O), 156.3 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 4.0 Hz, N₂C), 137.4 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 38.4 Hz, C_{Ar}), 137.2 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 2.0 Hz, CH_{Ar}), 136.1 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 17.2 Hz, C_{Ar}), 134.4 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 9.1 Hz, C_{Ar}), 133.4 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 10.1 Hz, CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.1 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 7.1 Hz, CH_{Ar}), 126.8 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 8.8 Hz, CH_{Ar}), 96.4 (C₍₅₎), 56.9 (CH₃IPr), 20.2 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 2.8 Hz, CH₃IPr), 19.9 (CH₃IPr), 9.2 (C₍₅₎-CH₃); **IR** (ATR): ν = 3052, 2969, 2926, 1672, 1638, 1581, 1443, 1435, 1374, 1364, 1336, 1209, 1175, 1149, 1089, 1057, 964, 793, 762, 746, 736, 694 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive mode): *m/z* (%): 471 (100) [M + H]⁺; **elemental analysis** *calcd* (%) for C₂₉H₁₁N₂O₂P (MW = 470.55): C 74.02, H 6.64, N 5.95, *found*: C 73.61, H 6.65, N 5.92.

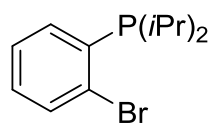
2. Synthetic pathway B

(*o*-Bromophenyl)diphenylphosphine (2.9a)



This compound was synthesized from a modified protocol of the literature.⁹ A solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 6.6 mL, 10.6 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise over 45 min to a solution of *o*-dibromobenzene (1.2 mL, 9.95 mmol) in Et₂O/THF (1/1 v/v, 50 mL) at - 110°C. After 30 min of stirring at the same temperature, a white precipitate appeared and chlorodiphenylphosphine (1.95 mL, 10.6 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise. The mixture was then allowed to warm to room temperature overnight and the volatile components were removed under vacuum. The residue was taken up into CH₂Cl₂/Et₂O (1/2 v/v, 15 mL) and filtered through silica which was then washed with CH₂Cl₂/Et₂O (1/2 v/v, 9 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure to give the pure product as a white solid (2.6 g, 72 %). The characterization data were identical to those previously reported in the literature.¹⁰ ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = -5.1.

(*o*-Bromophenyl)diisopropylphosphine (2.9b)



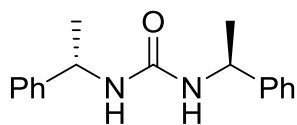
This compound was synthesized from a modified protocol of the literature.⁹ A solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 6.6 mL, 10.6 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise over 1h30 min to a solution of *o*-dibromobenzene (1.2 mL, 9.95 mmol) in Et₂O/THF (1/1 v/v, 50 mL) at - 110°C. After 30 min of stirring at the same temperature, a white precipitate appeared and chlorodiisopropylphosphine (1.7 mL, 10.6 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise. The mixture was then allowed to warm to room temperature overnight and the volatile components were removed under vacuum. After evaporation of all volatiles, the crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/Hexane: 1/4) to afford the pure product as a colorless viscous liquid (2.58 g, 94%). The characterization data were identical to those previously reported in the literature.¹¹ ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 8.9.

⁹ M. Tamm, B. Dreßel, K. Baum, T. Lügger, T. Pape, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 677, 1.

¹⁰ J. Bayardon, H. Laureano, V. Diemer, M. Dutartre, U. Das, Y. Rousselin, J-C. Henry, F. Colobert, F. R. Leroux, S. Jugé, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5759.

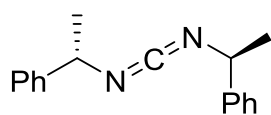
¹¹ E. E. Korshin, G. Leitus, L. J. W. Shimon, L. Konstantinovski, D. Milstein, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 7177.

1,3-bis((S)-(-)- α -methylbenzyl)urea (2.10)



This compound was synthesized from a protocol of the literature.¹² In a flask equipped with an air condenser and left open during the reaction, a mixture of (S)-(-)- α -methylbenzylamine (6.4 mL, 50 mmol, 2 eq), diethyl carbonate (3.0 mL, 25 mmol, 1 eq) and 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (178 mg, 1.3 mmol, 5 mol%) was heated at 130 °C overnight to produce an off-white solid. After cooling to 80 °C, water (100 mL) was added and vigorous stirring was continued for an additional 40 min. The solid product was then filtered off and purified by crystallization from methanol to afford the pure product as white needles (5.2 g, 77%). The characterization data were identical to those previously reported in the literature.¹³

Bis[(S)-1-phenylethyl]carbodiimide (2.11)



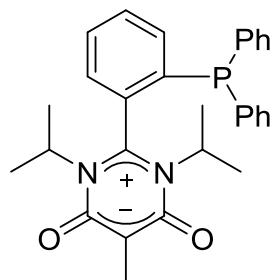
This compound was synthesized from a protocol of the literature.¹⁴ To a suspension of 1,3-bis((S)-(-)- α -methylbenzyl)urea (2.47 g, 9.2 mmol, 1 eq) and dimethylphosgeniminium salt (1.48 g, 9.1 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (30 mL) at 0 °C was added a solution of triethylamine (2.7 mL, 19.4 mmol, 2.1 eq) in CH₂Cl₂ (65 mL). The reaction mixture turned homogeneous and was stirred for 3h30 at room temperature. After removal of the solvent, hexane (200 mL) was added to the residue and the resulting suspension was triturated for 30 minutes. The precipitate of triethylammonium chloride was filtered and the filtrate was evaporated and dried for 1h30 under vacuum to give the product as a light-yellow oil (1.62g, 71%). The resulting carbodiimides were sufficiently pure to be used as such. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.22 (m, 10H, CH_{Ar}), 4.56 (q, J = 6.7 Hz, 2H, N-CH(CH₃)Ph), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 6H, N-CH(CH₃)Ph); **¹³C{¹H} NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 143.6 (C_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 56.7 (N-CH(CH₃)Ph), 24.6 (N-CH(CH₃)Ph), N₂C is missing; **IR** (ATR): ν = 3084, 3062, 3029, 2973, 2928, 2112, 1679, 1492, 1451, 1372, 1299, 1277, 1067, 1028, 756, 696 cm⁻¹; **MS** (DCI / NH₃): m/z (%): 269 (100) [M + H₂O + H]⁺; 251 (90) [M + H]⁺.

¹² R. Ballini, D. Fiorini, R. Maggi, P. Righi, G Sartori, R. Sartorio, *Green Chem.*, **2003**, 5, 396.

¹³ D. B. Grotjahn, C. Joubran, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 745.

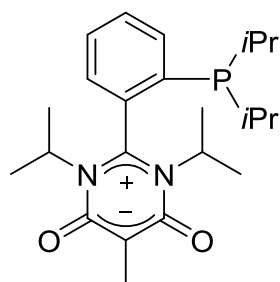
¹⁴ T. Schlama, V. Gouverneur, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett* **1996**, 37, 7047.

1,3-diisopropyl-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6H-pyrimidinium-4-olate (2.7a)



A solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 0.75 mL, 1.2 mmol, 1 eq.) was added dropwise to a solution of (*o*-bromophenyl)diphenylphosphine (402 mg, 1.2 mmol) in Et₂O (10 mL) at room temperature. After 20 min, the supernatant was filtered off the residue was washed twice with Et₂O (2x5 mL) and then dried under vacuum to give the (*o*-lithiophenyl)diphenylphosphine as a white powder. N,N'-diisopropylcarbodiimide (185 μ L, 1.2 mmol, 1 eq.) was added dropwise to a solution of *o*-(lithiophenyl)diphenylphosphine in THF (5 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4h, during which time the mixture became yellow with the formation of a white precipitate. The lithiated amidinate was protonated by a dropwise addition of HCl (1 M in Et₂O, 1.2 mL, 1.2 mmol, 1 eq) at 0°C, upon which the reaction mixture turned homogeneous. All volatiles were removed under vacuum to give the crude amidine **2.12a** as an off-white paste. The latter was then dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) and triethylamine (410 μ L, 2.9 mmol, 2.5 eq.) was added. The mixture was cooled down to -40°C and methylmalonyl dichloride (135 μ L, 1.2 mmol, 1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture became red and was stirred for 30 min at -45°C and then 1h at r.t. The reaction mixture was filtered, concentrated and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, EtOAc) to give the pure product as a yellow powder (213 mg, 39%).

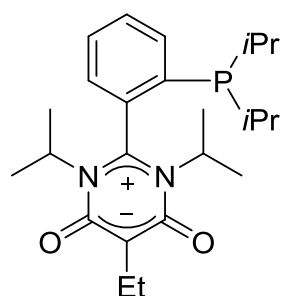
1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6H-pyrimidinium-4-olate (2.7b)



A solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 2.7 mL, 4.32 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise to a solution of (*o*-bromophenyl)diisopropylphosphine (1.06 g, 3.88 mmol) in Et₂O (10 mL) at -60°C. After 30 min, the supernatant was filtered off at this temperature and the residue was dried at room temperature under vacuum to give the *o*-(lithiophenyl)diisopropylphosphine as a white powder. N,N'-diisopropylcarbodiimide (0.52 mL, 3.36 mmol, 0.9 eq) was added dropwise to a solution of *o*-lithiated diisopropylphenylphosphine in THF (20 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h, during which time the mixture became yellow with the formation of a white precipitate. The lithiated amidinate was protonated by a dropwise addition of HCl (2 M in Et₂O, 1.7 mL, 3.4 mmol, 0.9 eq) at 0°C, upon which the reaction mixture turned to a colorless solution. All volatiles were removed under vacuum to give the crude amidine **2.12b** as a white paste. The latter was then dissolved in CH₂Cl₂ (40 mL) and triethylamine (1.1 mL, 7.9 mmol, 2.0 eq.) was added. The mixture was cooled down

to -45°C and methylmalonyl dichloride (0.40 mL, 3.51 mmol, 0.9 eq.) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added dropwise. The reaction mixture became orange and was stirred for 30 min at -45°C and then 20 min at r.t. The reaction mixture was filtered through Celite®, concentrated and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, EtOAc) to give the pure product as a yellow powder (661 mg, 42%). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by layering of a solution of **2.7b** in CH₂Cl₂ with pentane. **Mp** = 275 °C (dec); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.58 (tt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.22 (ddd, *J* = 7.5, 2.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.65 (hept, *J* = 6.6 Hz, 2H, N-CH(CH₃)₂), 2.20-2.04 (m, 2H, P-CH(CH₃)₂), 1.98 (s, 3H, C₍₅₎-CH₃), 1.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂), 1.23 (dd, *J* = 11.2, 6.9 Hz, 6H, P-CH(CH₃)₂), 1.10 (dd, *J* = 16.2, 7.3 Hz, 6H, P-CH(CH₃)₂); **³¹P{¹H} NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = -3.3; **¹³C{¹H} NMR** (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 160.0 (C=O), 156.9 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 3.3 Hz, N₂C), 137.61 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 35.0 Hz, C_{Ar}), 137.59 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 22.8 Hz, C_{Ar}), 133.5 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 2.4 Hz, CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 130.2 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 1.3 Hz, CH_{Ar}), 127.1 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 7.7 Hz, CH_{Ar}), 96.2 (C₍₅₎), 56.5 (N-CH(CH₃)₂), 23.9 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 13.8 Hz, P-CH(CH₃)₂), 21.8 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 19.4 Hz, P-CH(CH₃)₂), 21.5 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 2.2 Hz, N-CH(CH₃)₂), 19.9 (N-CH(CH₃)₂), 18.2 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 9.8 Hz, P-CH(CH₃)₂), 9.2 (C₍₅₎-CH₃); **IR** (ATR): ν = 2957, 2930, 2870, 1676, 1635, 1580, 1439, 1424, 1385, 1362, 1334, 1206, 1175, 1150, 1130 1058, 962, 795, 762, 655 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive mode): *m/z* (%): 435 (100) [M + H + MeOH]⁺, 403 (5) [M + H]⁺; **elemental analysis** *calcd* (%) for C₂₃H₃₂N₂O₂P (MW = 402.52): C 68.63, H 8.76, N 6.96, *found*: C 68.49, H 8.89, N 6.84.

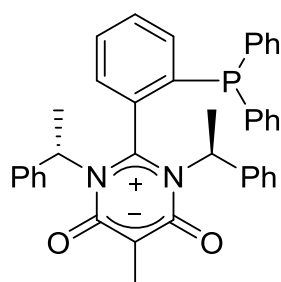
1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-ethyl-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate (**2.7c**)



A solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 1.6 mL, 2.56 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to a solution of 1-bromo-2-diisopropylphosphinobenzene (600 mg, 2.2 mmol) in Et₂O (5 mL) at -60°C. After 2 h at the same temperature, the reaction mixture was cooled to -80°C and the supernatant was filtered off. The residue was dried at room temperature under vacuum to give the *o*-(lithiophenyl)diisopropylphosphine as a white powder. N,N'-diisopropylcarbodiimide (310 μL, 2.0 mmol, 0.9 eq) was added dropwise to a solution of *o*-lithiated diisopropylphenylphosphine in THF (10 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at r.t. for 2h, during which time the mixture became yellow with the formation of a white precipitate. The lithiated amidinate was protonated by a dropwise addition of HCl (2 M in Et₂O, 1.1 mL, 2.2 mmol, 1.0 eq) at 0°C, upon which the reaction mixture turned to a colorless solution. All volatiles were removed under vacuum to give the crude amidine **2.12c** as a white paste. The latter was then

dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) and triethylamine (0.7 mL, 5.0 mmol, 2.3 eq.) was added. The mixture was cooled down to -50°C and ethylmalonyl dichloride (300 μL , 2.3 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture became green and was stirred for 30 min at -50°C and then 15 min at r.t. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , EtOAc) to give the pure product as a light green powder (408 mg, 45%). **Mp** = 254°C (dec) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz 1H, CH_{Ar}), 7.64 (td, J = 7.5, 1.3 Hz 1H, CH_{Ar}), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.31-7.19 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.64 (hept, J = 6.6 Hz, 2H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.51 (q, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 2.20-2.03 (m, 2H, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.67 (d, J = 6.7 Hz, 6H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 6H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (dd, J = 11.2, 6.9 Hz, 6H, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18-1.03 (m, 9H, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$ + $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_2\text{CH}_3$); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = -3.5; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3): δ = 159.6 (C=O), 157.0 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 3.2 Hz, N_2C), 137.7 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 34.5 Hz, C_{Ar}), 137.6 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 23.5 Hz, C_{Ar}), 133.5 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 2.4 Hz, CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 127.1 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 7.7 Hz, CH_{Ar}), 102.1 ($\text{C}_{(5)}$), 56.4 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.9 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 13.8 Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.8 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 19.4 Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.6 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 2.1 Hz, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.9 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 9.8 Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.7 ($\text{C}_{(5)}\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 12.5 ($\text{C}_{(5)}\text{-CH}_2\text{CH}_3$); IR (ATR): ν = 3014, 2956, 2926, 2867, 1673, 1643, 1629, 1579, 1440, 1425, 1386, 1350, 1311, 1205, 1174, 1149, 1128, 1056, 901, 880, 794, 772, 762, 754, 656; **MS** (ESI, positive mode): m/z (%): 417 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 439 (42) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 833 (16) $[2\text{M} + \text{H}]^+$, 455 (12) $[\text{M} + \text{K}]^+$, 855 (12) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$; **elemental analysis** *calcd* (%) for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (MW = 416.55): C 69.20, H 8.95, N 6.73, *found*: C 68.91, H 9.21, N 6.65.

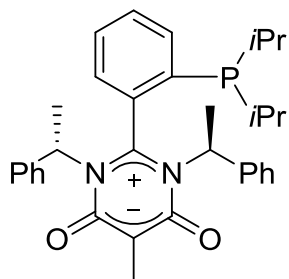
1,3-((*S*)-1-phenylethyl)-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-ethyl-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate (2.7d)



A solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 1.5 mL, 1.2 mmol, 1 eq.) was added dropwise to a solution of (*o*-bromophenyl)diphenylphosphine (800 mg, 2.3 mmol) in Et_2O (20 mL) at room temperature. After 20 min, the supernatant was filtered off and the residue was dried under vacuum to give the (*o*-lithiophenyl)diphenylphosphine as a white powder. Bis[(*S*)-1-phenylethyl]carbodiimide (478 mg, 1.91 mmol, 0.8 eq.) was added dropwise to a solution of *o*-(lithiophenyl)diphenylphosphine in THF (15 mL) at 0°C . The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 day, during which time the mixture became dark-yellow. The lithiated amidinate was protonated by a dropwise addition of HCl (1 M in Et_2O , 1.9 mL, 1.9 mmol, 0.8 eq) at 0°C . All volatiles were removed under vacuum to give the crude amidine **2.12d** as a brown foam. The latter was then dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) and triethylamine (0.65 mL, 4.7 mmol, 2.0 eq.)

was added. The mixture was cooled down to -40°C and methylmalonyl dichloride (210 μL , 1.8 mmol, 0.8 eq.) in CH_2Cl_2 (ca. 3 mL) was added dropwise. The reaction mixture became red and was stirred for 45 min at -40°C and then 2 h at room temperature. The reaction mixture was filtered, concentrated and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , EtOAc/Hexane: 2/1), then by crystallization by layering of a solution of **2.7d** in CH_2Cl_2 with pentane to give the pure product as yellow crystals (310 mg, 23%). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by the same method. **Mp** = 258°C (dec); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.51-7.36 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.36-7.11 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.10-6.94 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.57 (br, 2H, CH_{Ar}), 4.91 (br, 1H, N- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 4.69 (q, J = 7.0 Hz, 1H, N- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 1.95 (s, 3H, $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_3$), 1.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H, N- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H, N- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (203 MHz, CDCl_3): δ = -19.2; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 159.5 (C=O), 158.9 (C=O), 158.7 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 3.2 Hz, N_2C), 139.8 (C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 137.6 (CH_{Ar}), 136.5 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 40.4 Hz, C_{Ar}), 136.1 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 17.2 Hz, C_{Ar}), 135.4 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 9.8 Hz, C_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 133.6 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 19.7 Hz, CH_{Ar}), 132.8 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 18.1 Hz, CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.3 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 7.3 Hz, CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.6 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 6.7 Hz, CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.9 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 8.2 Hz, CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 125.3 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 4.8 Hz, CH_{Ar}), 96.5 ($\text{C}_{(5)}$), 62.5 (N- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 60.9 (N- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 19.9 (N- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 18.7 (N- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 9.5 ($\text{C}_{(5)}\text{-CH}_3$); IR (ATR): ν = 3027, 2980, 2936, 2913, 1685, 1643, 1604, 1583, 1497, 1480, 1445, 1427, 1375, 1330, 1058, 740, 692 cm^{-1} ; MS (ESI, positive mode): m/z (%): 617 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 1211 (52) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$, 595 (35) $[\text{M} + \text{H}]^+$; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (MW = 594.69) + 0.05 CH_2Cl_2 : C 78.31, H 5.91, N 4.68, found: C 78.27, H 5.59, N 4.64.

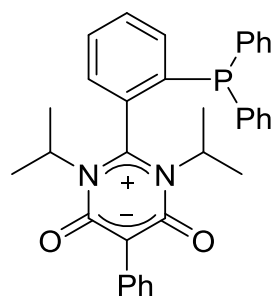
1,3-((S)-1-phenylethyl)-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-ethyl-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate (2.7e)



A solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 2.6 mL, 4.16 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to a solution of 1-bromo-2-diisopropylphosphinobenzene (958 mg, 3.5 mmol) in Et_2O (10 mL) at -60°C . After 30 min, the supernatant was filtered off at this temperature and the residue was dried at room temperature under vacuum to give the *o*-(lithiophenyl)diisopropylphosphine as a white powder. Bis[(S)-1-phenylethyl]carbodiimide (740 mg, 2.96 mmol, 0.85 eq) was added dropwise to a solution of *o*-lithiated diisopropylphenylphosphine in THF (25 mL) at 0°C . The reaction mixture was stirred at r.t. for 1h15, during which time the mixture became orange. The lithiated amidinate was protonated by a dropwise addition of HCl (2 M in Et_2O , 1.5 mL,

3.0 mmol, 0.85 eq) at 0°C. All volatiles were removed under vacuum to give the crude amidine **2.12e**. The latter was then dissolved in CH₂Cl₂ (45 mL) and triethylamine (1.1 mL, 7.9 mmol, 2.3 eq.) was added. The mixture was cooled down to -45°C and methylmalonyl dichloride (340 µL, 2.98 mmol, 0.85 eq.) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture became dark orange and was stirred for 30 min at -45°C. The reaction mixture was washed with water (3x10 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered. After removal of the volatiles under vacuum, the crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂, EtOAc/Hexane: 2/1) to give the pure product as a yellow powder (761 mg, 41%). **Mp** = 240 °C (dec) **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.39-7.19 (m, 9H, CH_{Ar}), 7.17-7.10 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.94 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, N-CH(CH₃)Ph), 4.76 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, N-CH(CH₃)Ph), 2.37-2.14 (m, 4H, N-CH(CH₃)Ph + P-CH(CH₃)₂), 1.97 (s, 3H, C₍₅₎-CH₃), 1.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, N-CH(CH₃)Ph), 1.85-1.67 (m, 1H, P-CH(CH₃)₂), 1.39-1.18 (m, 6H, P-CH(CH₃)₂), 1.04 (dd, *J* = 11.8, 6.9 Hz, 3H, P-CH(CH₃)₂), 0.55 (dd, *J* = 15.3, 7.3 Hz, 3H, P-CH(CH₃)₂); **³¹P{¹H} NMR** (121.5 MHz, CDCl₃): δ = -4.34; **¹³C{¹H} NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 159.8 (C=O), 159.3 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 2.6 Hz, N₂C), 158.9 (C=O), 139.7 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 138.0 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 23.2 Hz, C_{Ar}), 137.2 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 35.2 Hz, C_{Ar}), 134.2 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 2.1 Hz, CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 7.9 Hz, CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 125.0 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 4.1 Hz, CH_{Ar}), 96.5 (C₍₅₎), 62.1 (N-CH(CH₃)Ph), 60.9 (N-CH(CH₃)Ph), 24.50 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 14.2 Hz, P-CH(CH₃)₂), 24.46 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 13.8 Hz, P-CH(CH₃)₂), 22.1 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 18.0 Hz, P-CH(CH₃)₂), 21.5 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 3.3 Hz, N-CH(CH₃)Ph), 20.8 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 16.3 Hz, P-CH(CH₃)₂), 18.9 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 11.4 Hz, P-CH(CH₃)₂), 18.4 (N-CH(CH₃)Ph), 18.1 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 10.7 Hz, P-CH(CH₃)₂), 9.4 (C₍₅₎-CH₃); **IR** (ATR): ν = 2964, 2926, 2869, 1683, 1637, 1601, 1581, 1445, 1425, 1332, 758, 744, 698 cm⁻¹; **MS** (ESI, positive mode): *m/z* (%): 527 (80) [M + H]⁺; **elemental analysis** *calcd* (%) for C₃₃H₃₉N₂O₂P (MW = 526.66) + 0.15 CH₂Cl₂: C 73.82, H 7.34, N 5.19, *found*: C 73.84, H 7.59, N 5.33.

1,3-diisopropyl-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-phenyl-6-oxo-6*H*-pyrimidin-4-olate (**2.7f**)

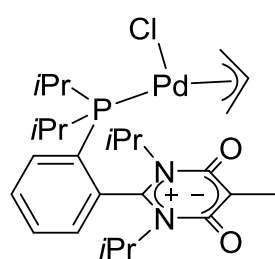


A solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 1.2 mL, 1.9 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise to a solution of (*o*-bromophenyl)diphenylphosphine (600 mg, 1.8 mmol) in Et₂O (8 mL) at -40°C. The mixture was then allowed to warm to room temperature for 2 h. The supernatant was filtered off and the residue was dried under vacuum to give the (*o*-lithiophenyl)diphenylphosphine as a white powder. N,N'-diisopropylcarbodiimide (260 µL, 1.7 mmol, 1 eq.) was added dropwise to a

solution of *o*-(lithiophenyl)diphenylphosphine in THF (8 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, during which time the mixture became yellow with the formation of a white precipitate. The mixture was cooled down to -50°C and (chlorocarbonyl)phenyl ketene (225 μ L, 302 mg, 1.7 mmol, 1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture became orange and was then allowed to warm to room temperature for 2h30. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, EtOAc/Hexane: 1/1) to give the pure product as a yellow powder (130 mg, 14%). **Mp** = 170 °C (dec) **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.71-7.62 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.54-7.49 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.42-7.32 (m, 9H, CH_{Ar}), 7.28-7.22 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.69 (hept, J = 6.7 Hz, 2H, N-CH(CH₃)₂), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂); **P{¹H} NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = -17.7; **¹³C{¹H} NMR** (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 159.0 (C=O), 157.6 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 4.1 Hz, N₂C), 137.5 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 36.0 Hz, C_{Ar}), 137.3 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 1.6 Hz, CH_{Ar}), 136.0 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 16.7 Hz, C_{Ar}), 134.4 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 9.1 Hz, C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 133.4 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 19.3 Hz, CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.1 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 7.1 Hz, CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.7 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 8.3 Hz, CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 100.4 (C₍₅₎), 57.2 (N-CH(CH₃)₂), 20.4 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 2.6 Hz, N-CH(CH₃)₂), 20.0 (C₍₅₎-CH₃); **IR** (ATR): ν = 3054, 3016, 2980, 2934, 1674, 1633, 1495, 1477, 1442, 1431, 1389, 1357, 1145, 776, 741, 692; **MS** (ESI, positive mode): m/z (%): 555 (100) [M + Na]⁺; 533 (91) [M + H]⁺, 1087 (39) [2M + Na]⁺, 1065 (14) [2M + H]⁺, 571 (9) [M + K]⁺; **elemental analysis** *calcd* (%) for C₃₄H₃₃N₂O₂P (MW = 532.62) + 0.25 CH₂Cl₂: C 74.28, H 6.10, N 5.06, *found*: C 74.18, H 5.81, N 4.77.

3. Coordination chemistry of 2-Ludophos and catalytic applications

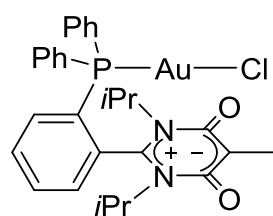
Chloro-(η^3 -2-propen-1-yl)-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate)palladium(II) (2.13)



[PdCl(allyl)]₂ (27.9 mg, 0.0762 mmol, 0.50 eq.) and phosphine **2.7b** (60.6 mg, 0.151 mmol, 1.0 eq.) were introduced in a Schlenk tube. CDCl₃ (2 mL) was added and the yellow solution was stirred at room temperature until reaction completion (2 h, checked by ¹H NMR). The volatile components were removed under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, EtOAc/MeOH: 95/5) followed by crystallization by layering of a solution of **2.13** in CH₂Cl₂ with pentane to give the pure product as yellow crystals (42.8 mg, 48 %). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by the same way. **Mp** = 200°C (dec); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.24-8.12 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.66-7.56 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.24-7.15 (m, 1H, CH_{Ar}),

5.50-5.35 (m, 1H, CH_{allyl}), 4.74 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_2_{allyl}), 3.94-3.73 (m, 3H, $N-CH(CH_3)_2 + 1 CH_2_{\text{allyl}}$), 3.68 (dd, $J = 13.8, 9.4$ Hz, 1H, CH_2_{allyl}), 2.80-2.55 (m, 3H, $P-CH(CH_3)_2 + 1 CH_2_{\text{allyl}}$), 1.94 (s, 3H, $C_{(5)}-CH_3$), 1.73 (pseudo-t, 6H, $N-CH(CH_3)_2$), 1.40-1.10 (m, 18H, $P-CH(CH_3)_2 + N-CH(CH_3)_2$); $^{31}P\{^1H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 60.8$; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 159.8$ ($C=O$), 159.7 ($C=O$), 156.6 (N_2C), 140.8 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 22.0$ Hz, CH_{Ar}), 132.2 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 20.5$ Hz, C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 130.5 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 2.1$ Hz, CH_{Ar}), 130.0 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 11.9$ Hz, CH_{Ar}), 128.5 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 4.2$ Hz, CH_{Ar}), 115.8 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 5.1$ Hz, CH_{allyl}), 96.7 ($C_{(5)}$), 81.2 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 29.8$ Hz, CH_2_{allyl}), 57.3 ($N-CH(CH_3)_2$), 57.1 ($N-CH(CH_3)_2$), 52.4 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 1.0$ Hz, CH_2_{allyl}), 24.7 (pseudo-t, $J(^{13}C-^{31}P) = 18.0$ Hz, $P-CH(CH_3)_2$), 22.2 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 8.5$ Hz, $P-CH(CH_3)_2$), 21.71 ($N-CH(CH_3)_2$), 21.66 ($N-CH(CH_3)_2$), 21.0 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 5.9$ Hz, $P-CH(CH_3)_2$), 20.43 ($N-CH(CH_3)_2$), 20.37 ($N-CH(CH_3)_2$), 19.0 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 3.7$ Hz, $P-CH(CH_3)_2$), 18.6 ($P-CH(CH_3)_2$), 9.24 ($C_{(5)}-CH_3$); IR (ATR): $\nu = 3040, 2969, 2936, 1679, 1635, 1441, 1420, 1386, 1363, 1336, 1205, 1197, 1172, 1144, 1060, 1024, 883, 790, 763, 670, 626$ cm^{-1} ; MS (ESI, positive mode): m/z (%): 403 (100) $[M + H - PdCl(allyl)]^+$; elemental analysis calcd (%) for $C_{26}H_{40}ClN_2O_2PPd$ (MW = 585.46): C 53.34, H 6.89, N 4.78, found: C 53.00, H 6.71, N 4.68.

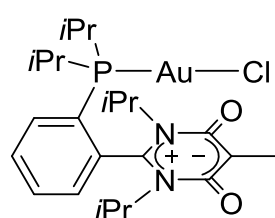
Chloro-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate) gold(I) (2.14a)



$[AuCl(tht)]$ (41.5 mg, 0.129 mmol, 1.0 eq.) and ligand **2.7a** (60.9 mg, 0.129 mmol, 1.0 eq.) were introduced in a Schlenk tube. CH_2Cl_2 (2 mL) was added to form a yellow suspension. After 30 min of stirring at room temperature, the volatile components were removed under vacuum. The crude product was purified by crystallization by layering of a solution of **2.14a** in CH_2Cl_2 with pentane to give the pure product as yellow crystals (87.5 mg, 86%). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by the same method. **mp** = 255°C (dec); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.88$ (tt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.64-7.56 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.56-7.47 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.47-7.38 (m, 4H, CH_{Ar}), 3.50 (hept, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_{iPr}), 2.03 (s, 3H, $C_{(5)}-CH_3$), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, CH_3_{iPr}), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, CH_3_{iPr}); $^{31}P\{^1H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.9$; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 159.2$ ($C=O$), 154.1 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 4.9$ Hz, N_2C), 137.4 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 3.3$ Hz, CH_{Ar}), 136.2 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 16.0$ Hz, C_{Ar}), 133.7 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 13.8$ Hz, CH_{Ar}), 133.6 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 2.4$ Hz, CH_{Ar}), 132.7 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 2.7$ Hz, CH_{Ar}), 131.8 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 7.5$ Hz, CH_{Ar}), 129.9 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 12.0$ Hz, CH_{Ar}), 129.0 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 8.8$ Hz, CH_{Ar}), 127.6 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 63.0$ Hz, C_{Ar}), 126.6 (d, $J(^{13}C-^{31}P) = 56.3$ Hz, C_{Ar}), 98.4 ($C_{(5)}$), 57.2 (CH_{iPr}), 21.0 (CH_3_{iPr}), 20.0 (CH_3_{iPr}), 9.4 ($C_{(5)}-CH_3$); IR (ATR): $\nu = 3010, 2966, 2936, 1669, 1639, 1435, 1374, 1364, 1333, 1209, 1174, 1147, 1128, 1097,$

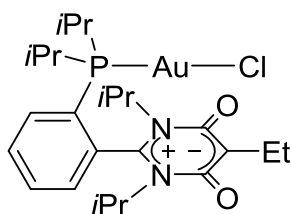
1060, 964, 790, 757, 748, 735, 712, 690 cm^{-1} ; **MS** (ESI, positive mode): m/z (%): 703 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 471 (32) $[\text{M} + \text{H} - \text{AuCl}]^+$; **elemental analysis** *calcd* (%) for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{AuClN}_2\text{O}_2\text{PCH}_2\text{Cl}_2$ (MW = 787.90): C 45.73, H 4.22, N 3.56, *found*: C 45.74, H 3.75, N 3.43.

Chloro-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate) gold(I) (2.14b)



$[\text{AuCl}(\text{tht})]$ (201 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq.) and ligand **2.7b** (255 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq.) were introduced in a Schlenk tube. CH_2Cl_2 (8 mL) was added to form a yellow suspension. After 1 h of stirring at room temperature, the volatile components were removed under vacuum. The residue was washed three times with pentane and dried under vacuum to afford a yellow powder (378 mg, 94%). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by layering of a solution of **2.14b** in CH_2Cl_2 with pentane. **Mp** = 274°C (dec); ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.97-7.73 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.51-7.30 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.52 (hept, J = 6.6 Hz, 2H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.60-2.42 (m, 2H, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.88 (s, 3H, $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_3$), 1.79 (d, J = 6.7 Hz, 6H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (dd, J = 17.4, 6.8 Hz, 6H, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 6H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 (dd, J = 19.6, 7.2 Hz, 6H, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (202.5 MHz, CD_2Cl_2): δ = 45.6; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.8 MHz, CD_2Cl_2): δ = 159.0 (C=O), 155.0 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 4.6 Hz, N_2C), 136.4 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 12.5 Hz, C_{Ar}), 133.8 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 2.3 Hz, CH_{Ar}), 133.2 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 2.3 Hz, CH_{Ar}), 131.9 (d, J = 6.7 Hz, CH_{Ar}), 129.2 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 7.9 Hz, CH_{Ar}), 128.2 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 46.9 Hz, C_{Ar}), 96.8 ($\text{C}_{(5)}$), 56.7 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.8 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 33.7 Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.7 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.5 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 4.3 Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.4 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.7 (d, $J(^{13}\text{C}\text{-}^{31}\text{P})$ = 1.8 Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 9.2 ($\text{C}_{(5)}\text{-CH}_3$); **IR** (ATR): ν = 3097, 3051, 2997, 2967, 2931, 2867, 1672, 1634, 1584, 1444, 1428, 1389, 1365, 1334, 1209, 1179, 1152, 1133, 793, 758, 713, 680, 626; **MS** (ESI, positive mode): m/z (%): 657 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 635 (35) $[\text{M} + \text{H}]^+$; **elemental analysis** *calcd* (%) for $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{AuClN}_2\text{O}_2\text{P}$ (MW = 634.94) + 0.45 CH_2Cl_2 : C 41.84, H 5.38, N 4.16, *found*: C 42.17, H 5.03, N 4.12.

Chloro-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-ethyl-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate) gold(I) (2.14c)



$[\text{AuCl}(\text{tht})]$ (23.5 mg, 0.073 mmol, 1.0 eq.) and ligand **2.7c** (30.0 mg, 0.072 mmol, 1.0 eq.) were introduced in a Schlenk tube. CH_2Cl_2 (2 mL) was added to form a yellow suspension. After 1 h of stirring at room temperature, the volatile components were removed under vacuum. The crude product was purified by crystallization by

layering of a solution of **2.14c** in CH₂Cl₂ with pentane to give the pure product as yellow crystals (43.4 mg, 93%). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by the same method. **Mp** = 266°C (dec); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92-7.79 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.46-7.37 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.51 (hept, *J* = 6.2 Hz, 2H, N-CH(CH₃)₂), 2.58-2.46 (m, 4H, P-CH(CH₃)₂ + C₍₅₎-CH₂CH₃), 1.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂), 1.46 (dd, *J* = 17.3, 6.9 Hz, 6H, P-CH(CH₃)₂), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂), 1.29 (dd, *J* = 19.5, 7.2 Hz, 6H, P-CH(CH₃)₂), 1.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C₍₅₎-CH₂CH₃); ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 45.7; ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 158.9 (C=O), 155.0 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 4.5 Hz, N₂C), 136.8 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 12.8 Hz, C_{Ar}), 133.5 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 1.8 Hz, CH_{Ar}), 133.0 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 2.0 Hz, CH_{Ar}), 131.8 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 6.5 Hz, CH_{Ar}), 129.4 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 8.1 Hz, CH_{Ar}), 128.7 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 46.3 Hz, C_{Ar}), 103.9 (C₍₅₎), 56.8 (N-CH(CH₃)₂), 27.9 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 33.6 Hz, P-CH(CH₃)₂), 21.9 (N-CH(CH₃)₂), 21.6 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 4.2 Hz, P-CH(CH₃)₂), 19.8 (N-CH(CH₃)₂), 19.0 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 1.5 Hz, P-CH(CH₃)₂), 17.8 (C₍₅₎-CH₂CH₃), 12.9 (C₍₅₎-CH₂CH₃); IR (ATR): ν = 3056, 2966, 2929, 2869, 1673, 1638, 1630, 1578, 1442, 1425, 1392, 1374, 1345, 1303, 1251, 1205, 1175, 1145, 1132, 1056, 1048, 905, 881, 796, 767, 711, 680, 630; MS (ESI, positive mode): *m/z* (%): 649 (100) [M + H]⁺, 671 (10) [M + Na]⁺ **elemental analysis** *calcd* (%) for C₂₄H₃₇AuClN₂O₂P (MW = 648.96): C 44.42, H 5.75, N 4.32, *found*: C 44.35, H 5.41, N 4.22.

Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

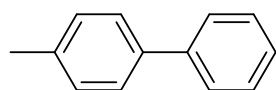
General procedure for catalytic tests

[PdCl(cinnamyl)]₂ (5.2 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), ligand **2.7a-b** (4 mol%), phenylboronic acid (91.4 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq.), Cs₂CO₃ (326 mg, 1 mmol, 2.0 eq.) and, if a solid, the aryl halide (0.5 mmol) were introduced in a vial, which was closed with a septum, evacuated and backfilled with nitrogen. DME (0.5 mL) and, if a liquid, the aryl halide (0.5 mmol) were successively syringed into the vial. After 15 min of stirring at r.t., the reaction mixture was heated to 80°C for 15 h. The reaction mixture was cooled, diluted with EtOAc (ca. 3 mL) and filtered through a short pad of silica gel. The silica was washed with EtOAc (3x3 mL) and the filtrate was concentrated under vacuum and purified by flash chromatography.

Gas Chromatography analysis

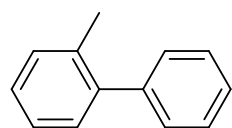
GC analyses were performed on a Shimadzu GC-2014 chromatograph equipped with a 30 m capillary column (Supelco, SLB 5-ms, fused silica capillary column, 30 m × 0.32 mm × 0.25 μm film thickness), using Helium as the vector gas. The following GC conditions were used: Initial temperature 40 °C for 1 minute, 30 °C/min to 250° C and 250° C for 2 minutes. Linear velocity of carrier gas: 30 cm.s⁻¹.

4-phenyltoluene



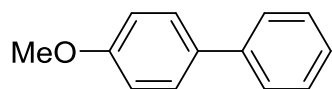
Following the general coupling procedure, 81.6 mg (97 %) using **2.7b** and 80.5 mg (96 %) using **2.7a** of the title compound were isolated by flash chromatography (SiO₂, Hexane) as a glassy colorless solid from 4-bromotoluene. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66-7.62 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.58-7.53 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.52-7.44 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.41-7.34 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.34-7.28 (m, 2H, CH_{Ar}), 2.45 (s, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 141.2 (C_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.04 (CH_{Ar}), 127.02 (CH_{Ar}), 21.15 (CH₃).

2-phenyltoluene



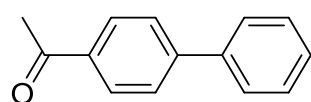
Following the general coupling procedure, 75.9 mg (90 %) using **2.7b** of the title compound were isolated by flash chromatography (SiO₂, Hexane) as a colorless liquid from 4-bromotoluene. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.43 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.43-7.36 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.35-7.27 (m, 4H, CH_{Ar}), 2.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 142.02 (C_{Ar}), 141.98 (C_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 20.5 (CH₃).

4-methoxybiphenyl



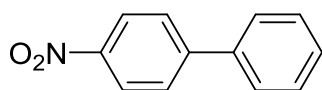
Following the general coupling procedure, 82.9 mg (90 %) using **2.7b** and 81.7 mg (87 %) using **2.7a** of the title compound were isolated by flash chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/Hexane: 1/4) as a white solid from 4-bromoanisole. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.53 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.48-7.40 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.34 (tt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.04-6.98 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.87 (s, 3H, O-CH₃); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 159.2 (C_{Ar}), 140.8 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.75 (CH_{Ar}), 126.67 (CH_{Ar}), 114.2 (CH_{Ar}), 55.4 (CH₃).

4-acetylphenyl



Following the general coupling procedure, 25.5 mg (26 %) using **2.7b** of the title compound were isolated by flash chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/Hexane: 1/1) as an off-white solid from 4'-chloroacetophenone. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07-7.99 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.72-7.67 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.66-7.60 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.52-7.43 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.45-7.36 (m, 1H, CH_{Ar}), 2.64 (s, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 197.8 (C=O), 145.8 (C_{Ar}), 139.9 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 128.95 (CH_{Ar}), 128.91 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 26.7 (CH₃).

4-nitrobiphenyl



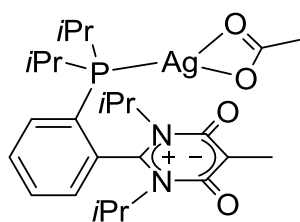
Following the general coupling procedure, 62.7 mg (63 %) using **2.7b** and 57.9 mg (57%) using **2.7a** of the title compound were isolated by flash chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/Hexane: 1/4) as an off-white solid from 4-nitrobenzene. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.38-8.23 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.81-7.71 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.69-7.57 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.56-7.38 (m, 3H, CH_{Ar}); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.6 (C_{Ar}), 147.1 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}).

Cycloisomerisation of 1,6-enyne

Silver triflimide (4.8 mg, 0.012 mmol 5 mol%) was added to a solution of **2.14b** (7.8 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) in CH₂Cl₂ (1 mL) at -80°C. A white precipitate appeared. After stirring for 45 min at -80°C and 15 min at r.t. the reaction mixture was filtered through Celite® which was then washed with CH₂Cl₂ (1 mL). 4-Methyl-N-allyl-N-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (80.6 mg, 0.247 mmol) was added to the solution of gold triflimide complex (0.012 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) at r.t. After stirring for 16 h at RT the reaction mixture was filtered through a short pad of silica which was then washed several times with CH₂Cl₂. The solvent was removed under reduced pressure. The yields and the ratio of were measured by ¹H NMR using anisole (30 μL, 0.276 mmol) as the internal standard.

III. Chapter 3

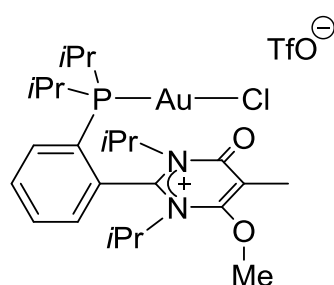
Acetato-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate) silver(I) (**3.7**)



Silver acetate (25.1 mg) and ligand **2.7b** (60.7 mg) were introduced in a Schlenk tube. CH₂Cl₂ (2 mL) was added to form a yellow solution with a grey solid. After 5 h of stirring at room temperature in the dark, the reaction mixture was filtered through Celite® which was then washed several times with CH₂Cl₂. The filtrate was evaporated under vacuum. The crude product was purified by crystallization by vapor diffusion of Et₂O in a solution of **3.7** in CH₂Cl₂ to give the pure product as yellow crystals (70.0 mg, 82 %). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by the same method. **Mp** = 180 °C (dec); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94-7.85 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.85-7.74 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.41-7.32 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.52 (hept, *J* = 6.6 Hz, 2H, N-CH(CH₃)₂), 2.51-2.31 (m, 2H, P-CH(CH₃)₂), 2.00 (s, 3H, CH₃ acetate), 1.98 (s, 3H, C₍₅₎-CH₃), 1.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂), 1.50-1.34 (m, 12H, N-CH(CH₃)₂ + P-CH(CH₃)₂), 1.26 (dd, *J* = 20.1, 7.2 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂); ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 26.9 (d, *J*(¹⁰⁷Ag-

^{31}P) = 626 Hz), 26.9 (d, $J(^{109}\text{Ag}-^{31}\text{P}) = 722$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3): δ = 180.6 ($\text{C=O}_{\text{acetate}}$), 159.0 (C=O), 154.2 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 5.2$ Hz, N_2C), 136.9 (dd, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 19.4$ Hz, $J(^{13}\text{C}-\text{Ag}) = 1.7$ Hz, C_{Ar}), 133.4 (d, $J(^{13}\text{C}-\text{Ag}) = 6.7$ Hz, CH_{Ar}), 132.7 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 1.9$ Hz, CH_{Ar}), 131.9 (dd, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 4.1$ Hz, $J(^{13}\text{C}-\text{Ag}) = 1.8$ Hz, CH_{Ar}), 129.4 (dd, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 27.0$ Hz, $J(^{13}\text{C}-\text{Ag}) = 7.7$ Hz, C_{Ar}), 128.8 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 7.6$ Hz, CH_{Ar}), 97.3 ($\text{C}_{(5)}$), 56.9 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 (dd, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 19.6$ Hz, $J(^{13}\text{C}-\text{Ag}) = 3.6$ Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.2 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.1 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 7.0$ Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.7 ($\text{CH}_3_{\text{acetate}}$), 19.9 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.8 (dd, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 4.9$ Hz, $J(^{13}\text{C}-\text{Ag}) = 2.6$ Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 9.4 ($\text{C}_{(5)}-\text{CH}_3$); IR (ATR): ν = 3051, 2969, 2930, 1677, 1636, 1561, 1443, 1429, 1402, 1389, 1365, 1334, 1150, 1135, 758, 670 cm^{-1} ; MS (ESI, positive mode): m/z (%): 509 (100) $[\text{M} - \text{CH}_3\text{COO}]^+$, 425 (35) $[\text{M} + \text{Na} - \text{Ag}(\text{CH}_3\text{COO})]^+$, 403 (12) $[\text{M} + \text{H} - \text{Ag}(\text{CH}_3\text{COO})]^+$; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{AgN}_2\text{O}_4\text{P}$ (MW = 569.43): C 52.73, H 6.73, N 4.92, found: C 52.36, H 6.58, N 4.80.

Chloro-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-4-methoxy-5-methyl-6-oxo-6H-pyrimidinium) gold(I) trifluoromethanesulfonate (3.12)

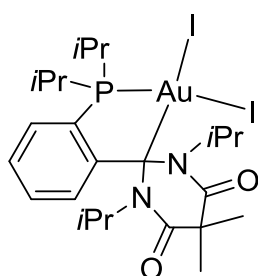


Methyl triflate (45 μL , 0.4 mmol, 5eq.) was added dropwise to a solution of complex **2.14b** (52 mg, 0.082 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) at 0°C . The reaction mixture was then allowed to warm to r.t. and was stirred for 3 h, during which time the yellow solution became colorless. The reaction mixture was filtered through Celite® and the volatiles were removed under vacuum to give a

white foam. The crude product was purified by crystallization by layering of a solution of **3.12** in CH_2Cl_2 with Et_2O to give the pure product as colorless crystals (64 mg, 96%). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by crystallization by vapor diffusion of Et_2O in a solution of **3.12** in CH_2Cl_2 . Mp = 166°C (dec); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.31-8.19 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.11-7.92 (m, 3H, CH_{Ar}), 4.30 (s, 3H, O-CH_3), 4.00 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.71 (hept, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.73-2.50 (m, 2H, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.26 (s, 3H, $\text{C}_{(5)}-\text{CH}_3$), 1.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.55-1.36 (m, 12H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.34-1.22 (m, 6H, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 46.4; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376.5 MHz, CDCl_3): δ = 78.30; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3): δ = 160.0 (C=O), 158.3 (C-OMe), 158.1 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 4.5$ Hz, N_2C), 134.5 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 2.3$ Hz, CH_{Ar}), 134.4 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 2.1$ Hz, CH_{Ar}), 133.5 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 6.8$ Hz, CH_{Ar}), 133.3 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 11.3$ Hz, C_{Ar}), 130.4 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 7.3$ Hz, CH_{Ar}), 127.9 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 47.3$ Hz, C_{Ar}), 114.7 ($\text{C}_{(5)}$), 64.0 (O-CH_3), 61.2 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 59.6 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.0 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 33.6$ Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.7 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 33.8$ Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.8 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.0 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 4.0$ Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.9 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 3.9$ Hz, $\text{P-CH}(\text{CH}_3)_2$), 20.6 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 20.4 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.0 (d,

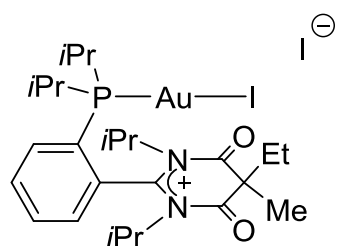
$J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 2.0 \text{ Hz}$, $\text{P}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 18.8 ($\text{P}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 10.8 ($\text{C}_{(5)}-\text{CH}_3$); **IR** (ATR): $\nu = 3060, 3020, 2971, 2938, 2873, 1703, 1646, 1495, 1457, 1427, 1370, 1326, 1259, 1224, 1206, 1180, 1146, 1062, 1030, 1000, 946, 906, 881, 787, 764, 731, 698, 677, 636$; **MS** (ESI, positive mode): m/z (%): 649 (100) $[\text{M} - \text{TfO}]^+$; **HRMS** (ESI, positive mode) *calcd* (m/z) for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}^{197}\text{AuClN}_2\text{O}_2\text{P}$: 649.2025, *found*: 649.2039, ϵ_r : 2.2 ppm; **elemental analysis** *calcd* (%) for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{AuClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (MW = 883.96): C 35.33, H 4.56, N 3.17, *found*: C 34.95, H 4.04, N 3.07.

Complex 3.13



Complex **2.14b** (50 mg, 0.079 mmol) was heated at 80°C in a mixture of $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{I}$ (1/1 1.5 mL) in a sealed Schlenk tube overnight, during which time the yellow solution became brown. The volatiles were removed under vacuum to give the crude product as a red powder. The residue was washed twice with Et_2O and pentane. The crude product was purified by crystallization by layering of a solution of **3.13** in CH_2Cl_2 with pentane to give the product as red crystals (37 mg, 54%). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by the same method. **Mp** = 180 °C (dec); **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.58$ (dd, $J = 7.8, 3.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 8.16-7.97 (m, 3H, CH_{Ar}), 3.68 (hept, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, $\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.06-2.86 (m, 2H, $\text{P}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.91 (s, 3H, $\text{C}_{(5)}-\text{CH}_3$), 1.88 (s, 3H, $\text{C}_{(5)}-\text{CH}_3$), 1.83 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 6H, $\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 (dd, $J = 18.2, 6.9 \text{ Hz}$, 6H, $\text{P}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.41-1.28 (m, 12H, $\text{P}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR** (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 57.3$; **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (100.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.9$ ($\text{C}=\text{O}$), 159.0 (N_2C), 137.2 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 16.2 \text{ Hz}$, C_{Ar}), 135.0 (CH_{Ar}), 134.9 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 12.8 \text{ Hz}$, CH_{Ar}), 133.7 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 6.2 \text{ Hz}$, CH_{Ar}), 129.3 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 9.3 \text{ Hz}$, CH_{Ar}), 127.9 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 42.1 \text{ Hz}$, C_{Ar}), 59.1 ($\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 51.8 ($\text{C}_{(5)}$), 29.0 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 30.6 \text{ Hz}$, $\text{P}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.4 ($\text{C}_{(5)}-\text{CH}_3$), 22.8 ($\text{C}_{(5)}-\text{CH}_3$), 21.7 ($\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 20.8 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 2.7 \text{ Hz}$, $\text{P}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.5 ($\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{P}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **IR** (ATR): $\nu = 3068, 2966, 2933, 2872, 1677, 1650, 1455, 1422, 1381, 1371, 1352, 1336, 1233, 1199, 1162, 1132, 1101, 1083, 1043, 706$; **MS** (ESI, positive mode): m/z (%): 641 (100) $[\text{M} - \text{I}]^+$, 417 (55) $[\text{M} - \text{Au} - 2\text{I}]^+$; **HRMS** (ESI, positive mode) *calcd* (m/z) for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}^{197}\text{AuIN}_2\text{O}_2\text{P}$: 741,1381, *found*: 741.1390, ϵ_r : 1.2 ppm; **elemental analysis** *calcd* (%) for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{AuI}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (MW = 868.33): C 33.20, H 4.41, N 3.23, *found*: C 33.08, H 3.89, N 3.11.

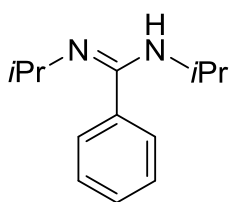
Iodo-(1,3-diisopropyl-2-(2-(diisopropylphosphino)phenyl)-5-ethyl-5-methyl-4,6-dioxotetrahydropyrimidinium) gold(I) iodide (3.14)



Complex **2.14c** (30 mg, 0.046 mmol) was heated at 80°C in a mixture of CH₃CN/CH₃I (1/1 1.5 mL) in a sealed Schlenk tube for 1 day, during which time the yellow solution became red. The volatiles were removed under vacuum to give the crude product as a red powder. The crude product was purified by crystallization by vapor diffusion of Et₂O in a solution of **3.12** in CH₃CN to give the product as red crystals (27 mg, 65%). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by the same method. **Mp** = 173 °C (dec); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.58 (dd, *J* = 7.9, 3.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.11-7.86 (m, 3H, CH_{Ar}), 3.77 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, N-CH(CH₃)₂), 2.95-2.74 (m, 2H, P-CH(CH₃)₂), 2.40 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, C₍₅₎-CH₂CH₃), 1.95 (s, 3H, C₍₅₎-CH₃), 1.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂), 1.60-1.48 (m, 12H, N-CH(CH₃)₂ + P-CH(CH₃)₂), 1.29 (dd, *J* = 19.1, 7.1 Hz, 6H, P-CH(CH₃)₂), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C₍₅₎-CH₂CH₃); **³¹P{¹H} NMR** (162 MHz, CDCl₃): δ = 51.1; **¹³C{¹H} NMR** (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 169.4 (C=O), 166.9 (N₂C), 134.5 (CH_{Ar}), 134.0 (CH_{Ar}), 133.6 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 11.4 Hz, C_{Ar}), 133.3 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 6.1 Hz, CH_{Ar}), 128.4 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 7.4 Hz, CH_{Ar}), 126.9 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 39.2 Hz, C_{Ar}), 59.8 (N-CH(CH₃)₂), 57.9 (C₍₅₎), 33.5 (C₍₅₎-CH₂CH₃), 29.6 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 31.3 Hz, P-CH(CH₃)₂), 21.3 (N-CH(CH₃)₂), 20.8 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 2.7 Hz, P-CH(CH₃)₂), 20.1 (N-CH(CH₃)₂), 19.9 (d, *J*(¹³C-³¹P) = 3.1 Hz, P-CH(CH₃)₂), 19.1 (C₍₅₎-CH₃), 8.3 (C₍₅₎-CH₂CH₃); **IR** (ATR): ν = 3076, 3032, 3015, 2973, 2932, 2894, 2867, 1779, 1744, 1504, 1455, 1433, 1421, 1396, 1388, 1382, 1367, 1358, 1309, 1254, 1199, 1170, 1152, 1128, 1075, 1045, 1032, 997, 959, 900, 883, 851, 807, 792, 749, 734, 716, 688, 660, 614; **MS** (ESI, positive mode): *m/z* (%): 645 (100) [M - 2I + OH]⁺, 755 (68) [M - I]⁺; **HRMS** (ESI, positive mode) *calcd* (*m/z*) for C₂₅H₄₀¹⁹⁷AuIN₂O₂P: 755.1538, *found*: 755.1555, ε_r: 2.3 ppm; **elemental analysis** *calcd* (%) for C₂₅H₄₀AuI₂N₂O₂P (MW = 882.36): C 34.03, H 4.57, N 3.17, *found*: C 34.09, H 4.09, N 3.11.

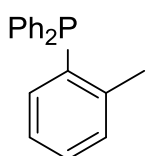
IV. Chapter 4

N,N'-diisopropyl benzamidine (4.3)



This compound was synthesized from a modified protocol of the literature.¹⁵ A solution of phenyllithium (1.8 M in dibutyl ether, 10 mL, 18 mmol, 1.05 eq) was added dropwise to a solution of N,N'-disopropylcarbodiimide (2.6 mL, 17 mmol) in Et₂O (150 mL) at 0°C. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The volatiles were removed under reduced pressure to afford a light-brown oil (2.0 g, 58 %). The resulting amidine was sufficiently pure to be used as such. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43-7.31 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.24-7.17 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.55 (br, 2H, N-CH(CH₃)₂), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 12H, N-CH(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 156.6 (N₂C), 136.6 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 45.9 (br, N-CH(CH₃)₂), 24.1 (br, N-CH(CH₃)₂). IR (ATR): ν = 3435, 3059, 3026, 2961, 2930, 2868, 1630, 1599, 1483, 1466, 1444, 1380, 1360, 1318, 1273, 1174, 1127, 766, 700; MS (DCI / NH₃): m/z (%): 205 (100) [M + H]⁺.

Diphenyl(o-tolyl)phosphine (4.8)



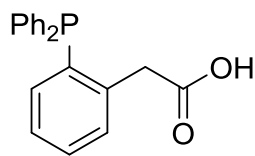
This compound was synthesized from a modified protocol of the literature.¹⁶ A solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 15 mL, 24 mmol, 1.05 eq) was added dropwise to a solution of 2-bromotoluene (2.8 mL, 23 mmol, 1.0 eq.) in Et₂O (20 mL) at -20°C. After 2 h of stirring at the same temperature a solution of chlorodiphenylphosphine (4.0 mL, 22 mmol, 1.0 eq.) in Et₂O (15 mL) was added dropwise. A white precipitate of LiCl appeared. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was filtered through Celite® and the volatiles were removed under vacuum. The residue was taken up into CH₂Cl₂/pentane (2/1 v/v, 15 mL) and filtered through silica which was then washed with CH₂Cl₂/pentane (2/1 v/v, 30 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure to give the pure product as a white solid (5.4 g, 90 %). The characterization data were identical to those previously reported in the literature.¹⁷ ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = -13.3.

¹⁵ T. Hayashida, H. Kondo, J.-I. Terasawa, K. Kirchner, Y. Sunada, H. Nagashima, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 382.

¹⁶ S. Vuoti, J. Autio, M. Laitila, M. Haukka, J. Pursiainen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 397.

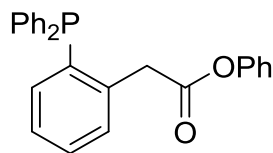
¹⁷ M. Sun, H.-Y. Zhang, Q. Han, K. Yang, S.-D. Yang, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 9566.

[2-(diphenylphosphino)phenyl]acetic acid (4.10)



This compound was synthesized from modified protocols of the literature.¹⁸ A solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 4.3 mL, 6.9 mmol, 1.2 eq) was added dropwise to a solution of diphenyl(o-tolyl)phosphine (1.6 g, 5.7 mmol) and TMEDA (1.0 mL, 6.7 mmol, 1.2 eq) in Et₂O/pentane (1/10 v/v, 22 mL) at RT, during which time an orange precipitate appeared. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with Et₂O (10 mL) and was cooled down to - 80°C. Gaseous CO₂ was bubbled into the reaction mixture until the color disappeared and the mixture was stirred at the same temperature for 2 h. The mixture was then allowed to warm and the volatile components were removed under vacuum. The residue was taken up into Et₂O (20 mL) and the crude carboxylate was protonated by addition of aq. HCl (1M, 30 mL). The aqueous layer was removed and the organic layer was washed with aq. HCl (1M, 2x15 mL). After drying over Na₂SO₄, the solution was filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was dried for 1h30 at 110°C under vacuum to afford the pure product as an off-white solid (1.6 g, 88%). The characterization data were identical to those previously reported in the literature.¹⁹ ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = -15.0.

Phenyl 2-[2-(diphenylphosphino)phenyl]acetate (4.13)



This compound was synthesized from a modified protocol of the literature.²⁰ To a solution of [2-(diphenylphosphino)phenyl]acetic acid (1.41 g, 4.4 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0°C was added DCC (1.01 g, 4.9 mmol, 1.1 eq), DMAP (107 mg, 0.87 mmol, 0.2 eq) and phenol (1.27 g, 13.5 mmol, 3 eq) in CH₂Cl₂ (5 mL) successively. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/Hexane: 1/1) to give the pure product as an off-white paste (1.32 g, 76%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.65-7.15 (m, 16H, CH_{Ar}), 7.09-6.99 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.99-6.88 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.31-4.16 (m, 2H, CH₂); ³¹P{¹H} NMR (203 MHz, CDCl₃): δ = -15.12; ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 169.8 (C=O), 150.8 (C_{Ar}-O), 138.6 (d, J(¹³C-³¹P) = 27.4 Hz, C_{Ar}), 136.8 (d, J(¹³C-³¹P) = 12.9 Hz, C_{Ar}), 136.2 (d, J(¹³C-³¹P) = 10.0 Hz, C_{Ar}), 134.2 (CH_{Ar}), 133.9 (d, J(¹³C-³¹P) = 19.6 Hz, CH_{Ar}), 130.6 (d, J(¹³C-³¹P) = 4.2 Hz, CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (d, J(¹³C-³¹P) = 7.0 Hz, CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 121.5 (CH_{Ar}), 40.0 (d, J(¹³C-³¹P) = 23.2 Hz, CH₂). IR (ATR): ν = 3053,

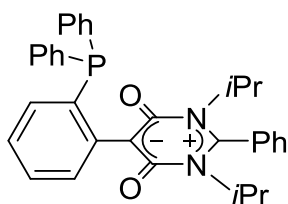
¹⁸ (a) X.-L. Hou, D. X. Dong, K. Yuan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2189. (b) B. Jousseume, J. G. Duboudin, M. Petraud, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 238, 171.

¹⁹ M. Hingst, M. Tepper, O. Stelzer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 73.

²⁰ J. Yamazaki, T. Watanabe, K. Tanaka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 669.

1755, 1591, 1491, 1477, 1433, 1332, 1190, 1161, 1118, 1068, 1025, 999, 923, 740, 692 cm^{-1} ; **MS** (DCI / NH_3): m/z (%): 397 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

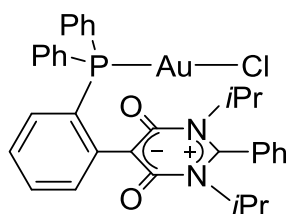
1,3-diisopropyl-2-phenyl-5-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-6-oxo-6*H*-pyrimidin-4-olate (4.15)



A solution of phenyl 2-[2-(diphenylphosphino)phenyl]acetate (412 mg, 1.05 mmol) in THF (8 mL) was added dropwise to a solution of LiHMDS (2.2 mmol, 2.1 eq) in THF (8 mL) at -80°C . The reaction mixture became yellow. After 1 h of stirring at the same temperature, phenyl chloroformate (140 μL , 1.1 mmol, 1.05 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 min at -80°C and then 2 h at RT, during which time the mixture became dark-red. The volatile components were removed under vacuum and the residue was washed with pentane (3x3 mL). The residue was dissolved in THF (10 mL) and cooled down to 0°C . The crude lithiated malonate was protonated by a dropwise addition of HCl (2 M in Et_2O , 0.7 mL, 1.4 mmol, 1.3 eq). The reaction mixture turned to light-yellow. The mixture was then allowed to warm to room temperature and the volatile components were removed under vacuum. The residue was taken up into CH_2Cl_2 /pentane (1/2 v/v, 15 mL) cooled down to -80°C and filtered through silica which was then washed with CH_2Cl_2 /pentane (1/2 v/v, 3x10 mL) at the same temperature. All volatiles were removed under vacuum to give the crude malonate **4.14**. The latter was then dissolved in toluene (10 mL) and N,N'-diisopropyl-benzamidine (300 mg, 1.45 mmol, 1.4 eq) was added. The reaction mixture was heated at 75°C overnight, during which time the mixture became yellow and a precipitate appeared. The reaction mixture was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , EtOAc/Hexane: 1/1) to give the pure product as a yellow powder (172 mg, 32%). **Mp** = 270°C (dec); **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.70-7.61 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.44-7.40 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.39-7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.32-7.21 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.15 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.02-6.95 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.71 (hept, J = 6.2 Hz, 2H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 6H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 6H, $\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$); **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR** (162 MHz, CDCl_3): δ = -8.93; **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (100.5 MHz, CDCl_3): δ = 158.3 ($\text{C}=\text{O}$), 157.5 (N_2C), 139.9 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 28.6 Hz, C_{Ar}), 138.9 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 14.5 Hz, C_{Ar}), 138.3 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 9.6 Hz, C_{Ar}), 133.8 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 20.3 Hz, CH_{Ar}), 133.6 (CH_{Ar}), 132.2 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 5.1 Hz, CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.0 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 6.6 Hz, CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 125.35 (CH_{Ar}), 125.33 (CH_{Ar}), 101.6 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 6.7 Hz, $\text{C}_{(5)}$), 56.7 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 20.6 ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.9 (d, $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})$ = 1.5 Hz, ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$)) a CH_{Ar} is missing or overlapping; **IR** (ATR): ν = 3053, 3012, 2969, 2937, 1669, 1621, 1584, 1556, 1470, 1445, 1429, 1356, 1214, 1187, 1160, 1149, 1139, 1121, 1087, 1069, 1021, 872, 807, 791, 779, 744, 724, 695,

678, 628; **MS** (ESI, positive mode): m/z (%): 533 (100) $[M + H]^+$. **elemental analysis** *calcd* (%) for $C_{34}H_{33}N_2O_2P$ (MW = 532.6) + 0.25 CH_2Cl_2 : C 74.28, H 6.10, N 5.06, *found*: C 74.16, H 5.97, N 4.73.

Chloro-(1,3-diisopropyl-2-phenyl-5-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-6-oxo-6H-pyrimidin-4-olate) gold (I) (4.23)



$[AuCl(tht)]$ (12.3 mg, 0.038 mmol, 1.0 eq.) and ligand **4.15** (20.4 mg, 0.038 mmol, 1.0 eq.) were introduced in a Schlenk tube. $CDCl_3$ (1.5 mL) was added to form a yellow solution. After 2 h of stirring at room temperature, the volatile components were removed under vacuum. The residue was washed with pentane (2x5 mL) and dried under vacuum to afford a yellow powder (30.4 mg, 90%). Single crystals suitable for an X-Ray diffraction experiment were grown by layering of a solution of **2.14.a** in $CHCl_3$ with pentane. **Mp** = 180 °C (dec); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.39 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.71-7.48 (m, 9H, CH_{Ar}), 7.47-7.31 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.27-7.20 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.97-3.71 (m, 2H, N- $CH(CH_3)_2$), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 6H, N- $CH(CH_3)_2$), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 6H, N- $CH(CH_3)_2$); $^{31}P\{^1H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.71; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.5 (C=O), 158.6 (N_2C), 141.2 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 16.4 Hz, C_{Ar}), 135.0 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 5.4 Hz, CH_{Ar}), 134.5 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 9.3 Hz, CH_{Ar}), 134.1 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 13.7 Hz, CH_{Ar}), 131.7 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 2.5 Hz, CH_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 130.8 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 24.7 Hz, C_{Ar}), 130.7 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 2.6 Hz, CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.5 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 11.8 Hz, CH_{Ar}), 128.32 (CH_{Ar}), 128.31 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 66.3 Hz, C_{Ar}), 126.8 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 11.8 Hz, CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 101.5 (d, $J(^{13}C-^{31}P)$ = 6.7 Hz, $C_{(5)}$), 57.3 (N- $CH(CH_3)_2$), 20.4 (N- $CH(CH_3)_2$), 20.0 (N- $CH(CH_3)_2$); **IR** (ATR): ν = 3077, 3050, 3019, 2993, 2969, 2956, 1663, 1628, 1586, 1474, 1446, 1435, 1384, 1375, 1362, 1303, 1211, 1188, 1160, 1144, 1127, 1099, 1025, 997, 874, 789, 775, 761, 749, 725, 708, 696, 661, 627, 617; **MS** (ESI, positive mode): m/z (%): 765 (37) $[M + H]^+$, 787 (15) $[M + Na]^+$; **elemental analysis** *calcd* (%) for $C_{34}H_{33}N_2O_2PAuCl \cdot CHCl_3$ (MW = 884.41): C 47.53, H 3.88, N 3.17, *found*: C 47.61, H 3.35, N 3.08.

V. X-Ray experimental data

X-Ray experimental data for compounds **2.7a**, **2.7b**, **2.7d**, **2.13**, **2.14a**, **2.14b**, **3.7**, **3.12**, **3.13**, **3.14** and **4.23**.

	2.7a	2.7b	2.7d
Formula	C ₂₉ H ₃₁ N ₂ O ₂ P	C ₂₃ H ₃₅ N ₂ O ₂ P	C ₃₉ H ₃₅ N ₂ O ₂ P
Molecular weight	470.5	402.5	594.7
Crystal system	orthorhombic	triclinic	monoclinic
Space group	P 2c -2n	P -1	P 21
a (Å)	19.7435(5)	8.814(5)	9.15310(10)
b (Å)	13.1941(3)	13.644(5)	17.29920(10)
c (Å)	9.6988(3)	19.463(5)	10.29250(10)
α (deg)	90	99.035(5)	90
β (deg)	90	90.123(5)	105.7210(10)
γ (deg)	90	98.344(5)	90
V (Å ³)	2526.52(12)	2286.3(17)	1568.76(2)
Z	4	4	2
color	colorless	colorless	yellow
Crystal dimm (mm)	0.5* 0.25* 0.25	0.5* 0.25* 0.25	0.25* 0.20* 0.15
ρ _{calc} (g.cm ⁻³)	1.237	1.169	1.259
F000	1000	872	628
μ (mm ⁻¹)	0.137	0.14	0.126
Temperature (K)	173	173	173
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
Radiation	MoKα	MoKα	MoKα
Number of data meas.	37005	133857	100951
Number of data with I > 2 σ(I)	5053	8356	6277
Number of variables	312	523	400
R	0.0253	0.0339	0.0255
wR	0.068	0.0847	0.0672
Goodness-of-fit on F ²	1.008	1.023	1.068
Largest peak in final difference (eÅ ⁻³)	0.223 and -0.16	0.318 and -0.243	0.194 and -0.137

	2.13	2.14a	2.14b
Formula	C ₂₆ H ₄₀ CIN ₂ O ₂ PPd	C ₂₉ H ₃₁ AuCIN ₂ O ₂ P ·CH ₂ Cl ₂	C ₂₃ H ₃₅ AuCIN ₂ O ₂ P ·CH ₂ Cl ₂
Molecular weight	585.4	787.9	719.8
Crystal system	monoclinic	triclinic	orthorhombic
Space group	P 21/n	P -1	P 21 21 21
a (Å)	10.0977(3)	9.929(5)	9.6650(6)
b (Å)	12.6809(4)	12.148(5)	16.4853(9)
c (Å)	21.4021(7)	12.831(5)	18.0647(11)
α (deg)	90	95.473(5)	90
β (deg)	99.7520(10)	99.400(5)	90
γ (deg)	90	98.413(5)	90
V (Å ³)	2700.89(15)	1499.1(11)	2878.3(3)
Z	4	2	4
color	yellow	yellow	yellow
Crystal dimm (mm)	0.35* 0.35* 0.35	0.2* 0.1* 0.05	0.10* 0.08* 0.05
ρ _{calc} (g.cm ⁻³)	1.44	1.745	1.661
F ₀₀₀	1216	776	1424
μ (mm ⁻¹)	0.87	5.258	5.468
Temperature (K)	173	173	173
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
Radiation	MoKα	MoKα	MoKα
Number of data meas.	29918	30480	42486
Number of data with I > 2 σ(I)	5133	5694	5685
Number of variables	326	357	307
R	0.0208	0.0179	0.0153
wR	0.0577	0.042	0.0306
Goodness-of-fit on F ²	1.06	1.05	1.02
Largest peak in final difference (eÅ ⁻³)	0.373 and -0.339	1.268 and -0.716	0.817 and -0.824

	3.7	3.12	3.13
Formula	C ₂₅ H ₃₈ AgN ₂ O ₄ P	C ₂₄ H ₃₅ AuClN ₂ O ₂ P ·CF ₃ O ₃ S·CH ₂ Cl ₂	C ₂₄ H ₃₈ AuI ₂ N ₂ O ₂ P
Molecular weight	569.4	880.9	868.3
Crystal system	monoclinic	orthorhombic	orthorhombic
Space group	P 21/n	P 21 21 21	F d d 2
a (Å)	8.8950(2)	14.134(5)	38.5092(11)
b (Å)	17.5691(4)	14.479(5)	30.2523(7)
c (Å)	16.9410(4)	16.426(5)	9.9195(3)
α (deg)	90.00	90	90
β (deg)	97.161(1)	90	90
γ (deg)	90.00	90	90
V (Å ³)	2626.8(1)	3362(2)	11556.1(6)
Z	4	4	16
color	colorless	colorless	red
Crystal dimm (mm)	0.15*0.15*0.15	0.4*0.3*0.1	0.10*0.03*0.03
ρ _{calc} (g.cm ⁻³)	1.440	1.741	1.996
F ₀₀₀	1184	1740	6592
μ (mm ⁻¹)	0.860	4.778	7.307
Temperature (K)	173	173	100
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
Radiation	MoKα	MoKα	MoKα
Number of data meas.	317995	78350	36307
Number of data with I > 2 σ(I)	24288	6432	5813
Number of variables	919	388	299
R	0.0157	0.0286	0.0152
wR	0.0224	0.0638	0.037
Goodness-of-fit on F ²	1.404	1.068	1.022
Largest peak in final difference (eÅ ⁻³)	0.479 and -0.423	1.144 and -0.563	1.197 and -0.609

	3.14	4.23
Formula	$C_{25}H_{40}AuIN_2O_2P \cdot I$	$C_{34}H_{33}N_2O_2PAuCl \cdot CHCl_3$
Molecular weight	882.3	884.4
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	P 21/c	P 21/n
a (Å)	19.4292(5)	14.4727(5)
b (Å)	9.5020(2)	12.7137(4)
c (Å)	32.1451(8)	19.0708(6)
α (deg)	90	90
β (deg)	96.680(2)	91.3310(10)
γ (deg)	90	90
V (Å ³)	5894.2(2)	3508.1(2)
Z	8	4
color	orange	colorless
Crystal dimm (mm)	0.15* 0.05 *0.05	0.30* 0.15* 0.15
$\rho_{calc}(g \cdot cm^{-3})$	1.989	1.674
F000	3360	1744
μ (mm ⁻¹)	7.165	4.578
Temperature (K)	100	173
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073
Radiation	MoK α	MoK α
Number of data meas.	235332	35396
Number of data with $I > 2 \sigma(I)$	15928	5959
Number of variables	615	410
R	0.0416	0.021
wR	0.1049	0.0454
Goodness-of-fit on F ²	1.240	1.011
Largest peak in final difference (eÅ ³)	2.191 and -2.022	1.328 and -1.237

Titre : Phosphines de type Buchwald incorporant des unités bétaines de pyrimidinium : synthèse et applications.

Mots-clés : catalyse, chimie de coordination, phosphine, hétérocycle, chiralité.

Ce travail s'articule autour de la fonctionnalisation de phosphines de type Buchwald par substitution formelle du groupe aryle distal de l'atome de phosphore par un cycle bétaine de pyrimidinium. Suivant la position de substitution de l'hétérocycle (en position 2 ou 5), deux nouvelles familles de phosphines nommées 2-LudoPhos et 5-LudoPhos ont été obtenues.

La synthèse des phosphines de type 2-LudoPhos a été réalisée *via* deux stratégies différentes. La première est basée sur une introduction tardive de l'unité phosphine, tandis que la deuxième consiste en une procédure « one-pot » modulaire en trois étapes. Ces phosphines ont été coordonnées sur des centres métalliques or(I), argent(I) et palladium(II) et ont été employées avec succès comme ligands ancillaires en catalyse homogène (couplage croisé de Suzuki-Miyaura au palladium et cycloisomérisation à l'or(I)). Un exemple de la famille des 5-LudoPhos a été synthétisé avec un rendement acceptable et a été utilisé comme ligand pour complexer un centre or(I). Par ailleurs, les analyses radiocristallographiques et par modélisation DFT des complexes d'or(I) et d'argent(I) incorporant les 2-LudoPhos ont permis de mettre en évidence l'existence d'une interaction non-covalente entre le carbone amidinium de l'hétérocycle et le centre métallique. La fonctionnalisation par alkylation de l'unité malonate des complexes d'or(I) de type [AuCl(2-LudoPhos)] entraîne une augmentation de l'électrophilie de l'amidinium conduisant à un renforcement de cette interaction. En particulier, la C-alkylation du carbone central de l'unité malonate conduit à l'isolation, en phase solide, d'un complexe neutre d'or(III)-alkyle dans lequel le centre or(I) a transféré deux électrons au carbone cationique de l'amidinium. Une interconversion très intéressante a été mise en évidence entre ce dernier complexe et son analogue ionique d'or(I), quasi-isoénergétique, et dans lequel l'unité amidinium reste intacte. Ces observations expérimentales ont été validées et confirmées par une étude DFT complète.

Title: Buchwald-type phosphines bearing pyrimidinium betaine moieties: synthesis and application.

Keywords: catalysis, coordination chemistry, phosphine, heterocycle, chirality.

This work is based on the derivatization of Buchwald-type phosphines by a formal replacement of the distal aryl group from the phosphorus atom by a pyrimidinium betaine. Depending on the position of substitution of the heterocycle (position 2 or 5), two new families of phosphines, named 2-LudoPhos or 5-LudoPhos, were obtained.

The 2-LudoPhos phosphines have been successfully synthesized *via* two strategies. The first one is based on a last stage introduction of the phosphino moiety, and the second one consists in a modular, one-pot, three-step procedure. The resulting phosphines have been coordinated onto gold(I), silver(I) and palladium(II) centers and have been successfully engaged as supporting ligands in homogeneous catalysis (Pd-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling and gold(I) cycloisomerization). One achiral representative of the 5-LudoPhos family has been synthesized and used as ligand on a gold(I) center. The X-Ray diffraction analyses and DFT calculations on gold(I) and silver(I) complexes with 2-LudoPhos phosphines have shown a non-covalent interaction between the metallic centers and the carbon atom of the amidinium moiety of the heterocycle. The derivatization by alkylation of the malonate moiety directly on complexes of type [AuCl(2-LudoPhos)] has led to an enhancement of the interaction by increasing the electrophilic character of the amidinium unit. Specifically, the quaternization of the malonic central carbon atom has conducted to the isolation of a neutral gold(III)-alkyl complex in the solid state, wherein two electrons have been transferred from the gold(I) center to the cationic carbon atom. An interesting interconversion has been observed between the latter complex and its almost isoenergetic, ionic gold(I) analogue, bearing the unchanged amidinium moiety. These experimental findings have been fully supported by a thorough DFT study.